

Polyrotaxane als Makroinitiatoren für die kontrollierte radikalische Polymerisation

Dissertation

zur Erlangung des Grades des

Doktors der Naturwissenschaften

der Naturwissenschaftlich-Technischen-Fakultät III

(Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften)

der Universität des Saarlandes

von

Diplom - Chemiker

Christoph Michel

Saarbrücken, 2009

Tag des Kolloquiums: Donnerstag, 25. Juni 2009

Dekan Prof. Dr.-Ing. S. Diebels

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Wenz

Prof. Dr. R. Hempelmann

Akademischer Beisitzer: Dr. J. Zapp

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als die angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Saarbrücken, Dezember 2008

Christoph Michel

Die präparative Arbeit zu dieser Dissertation wurde in der Zeit vom 1. März 2006 bis 31. März 2008 am Institut für Organische Makromolekulare Chemie der Universität des Saarlandes unter Leitung von Prof. Dr. G. Wenz durchgeführt.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Synthese und Charakterisierung eines neuen Typs verzweigter, bürstenartiger Copolymere. Zur Herstellung der Copolymere wurden Seitenketten an, auf Polyethylenglykol (PEG) aufgefüdelte α -Cyclodextrine (Polyrotaxane) mittels Atom Transfer Radikal Polymerisation (ATRP) gepfropft.

Ausgangspunkt war die Optimierung der Synthese von Polyrotaxanen durch Anwendung verschiedener sperriger Endgruppen (Stopper) an α -Cyclodextrin-Einschlußverbindungen. Unter den reaktiven PEG-Derivaten konnte PEG-bistosylat mit hohen Substitutionsgraden (DS) und Ausbeuten überzeugen.

Ausgehend von Pseudopolyrotaxanen aus PEG-bistosylat wurden 3,5-Dimethylphenol (DMP), 3,4,5-Trimethoxybenzylamin und 1-Naphthol als Stopper verwendet, wobei DMP mit einer Belegung von 30 – 35 % (6 PEG Einheiten pro α -CD) und Ausbeuten um 40 % die besten Ergebnisse lieferte.

Polyethylenglykole mit Ammonium-Endgruppen machten die gewünschten Polyrotaxane in einer zweistufigen Synthese, ebenfalls mit Belegungsgraden von 30 – 35 % zugänglich. Kinetische Untersuchungen mit GPC bestätigten die Stabilität der Polyrotaxane mit N,N-Dimethylethylammonium-Endgruppen bei 25°C.

Die Funktionalisierung der Polyrotaxane zu ATRP-Makroinitiatoren gelang durch Reaktion von α -Cyclodextrin mit 2-Bromisobutyrylbromid (DS = 1,3 – 1,4 pro Glukoseeinheit; Ausbeute 75 %). Die Darstellung der verzweigten Copolymere erfolgte durch Anpfropfen von PMMA -, PtBMA - und PtBA-Seitenketten mittels Cu-katalysierter ATRP.

Summary

The present thesis includes synthesis and characterization of a new type of branched, brushlike copolymers. For synthesis of copolymers, sidechains were grafted on α -cyclodextrines via Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP). Cyclodextrines were threaded onto a polyethylene glycol backbone (polyrotaxanes) before.

Thesis started with optimization of polyrotaxane synthesis by application of different bulky endgroups (stopper) on α -cyclodextrine inclusion compounds. Among the reactive PEG derivatives, PEG-bistosylate was satisfied with regard to degree of substitution (DS) and yield.

Based on pseudopolyrotaxanes from PEG-bistosylate, 3,5-Dimethylphenole (DMP), 3,4,5-Trimethoxyamine and 1-Naphthol were used as stoppers, in which DMP provided the best results with a coverage of 30 – 35 % (means 1 cyclodextrine for 6 PEG units) and yields of 40 %.

Ammonium functionalized polyethylene glycols led to desired polyrotaxanes in two steps, as well with coverage of 30 – 35 %. Kinetic investigations via GPC confirmed the stability of N,N-Dimethylethylammonium functionalized polyrotaxanes at 25°C.

Functionalization of polyrotaxanes to ATRP-macroinitiators succeeded by reaction of α -cyclodextrine with 2-Bromoisobutyryl bromide (DS = 1.3 – 1.4 for one glucose unit; 75 % yield). Synthesis of branched copolymers could be realized by grafting of PMMA -, PtBMA - and PtBA sidechains via copper mediated ATRP.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Rotaxane und Polyrotaxane.....	2
1.2	Cyclodextrine und deren Einschlußverbindungen	5
1.2.1	Cyclodextrin – Struktur und Eigenschaften	5
1.2.2	Cyclodextrine als Wirt – Ursachen für die Bildung von Einschlussverbindungen.....	8
1.2.3	Cyclodextrin-Pseudopolyrotaxane und -Polyrotaxane	9
1.3	Atom Transfer (Radikal) Polymerisation – ATRP.....	20
2	ZIELSETZUNG.....	27
3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	28
3.1	Funktionelle Polyethylenglykolderivate	28
3.2	Bildung von Pseudopolyrotaxanen aus funktionellem PEG und Cyclodextrin	42
3.2.1	Pseudopolyrotaxane aus α,ω -Bisammonium-PEG	49
3.2.2	Pseudopolyrotaxane aus PEG-bistosylat und α -Cyclodextrin.....	70
3.3	Rotaxanierung – Synthese von Polyrotaxanen aus Einschlussverbindungen mit PEG	73
3.3.1	Präparative Durchführung und Ergebnisse	74
3.3.2	Charakterisierung mit Diffusion Ordered Spectroscopy.....	81
3.4	Herstellung des Polyrotaxanmakroinitiators und Bildung der Polyrotaxan brushes mittels ATRP	92
3.4.1	Modifikation der Polyrotaxane zum ATRP – Makroinitiator.....	97
3.4.2	Polyrotaxan brushes – ATRP mit Polyrotaxan-Makroinitiatoren.....	105
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	132
5	EXPERIMENTELLER TEIL	135
5.1	Reagenzien, Methoden und Geräte.....	135
5.2	Synthesevorschriften.....	139
5.2.1	Polyethylenglykol-Derivate	139
5.2.2	Polyethylenglykolpolyrotaxane	147
5.2.3	Synthese der Polyrotaxan-Makroinitiatoren	151
5.2.4	Synthese des ATRP-Liganden N,N'-Di(3-hexoxo-3-oxopropyl)-N,N'-bis(2- pyridylmethyl)ethan-1,2-diamin (BPED).....	154

5.2.5 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Polyrotaxan brushes über ATRP	156
6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	158
7 LITERATURVERZEICHNIS	165
DANKSAGUNG	174

1 Einleitung

Die Supramolekulare Chemie gewann in den letzten Jahrzehnten aufgrund wichtiger Fortschritte für Medizin und Technik zunehmend an Bedeutung. Sie befasst sich mit Molekülverbänden bzw. Assoziaten unterschiedlicher Moleküle, deren Zusammenhalt auf intermolekularen, nicht kovalenten Wechselwirkungen beruht^{1,2}. Sie geht auf Emil Fischer zurück, der mit der Einführung des Schlüssel-Schloss-Prinzips im 18. Jahrhundert den Grundstein legte³. Durch die Entwicklung neuer Nachweismethoden und damit die Möglichkeit die relativ schwachen Wechselwirkungen solcher Wirt-Gast-Systeme zu untersuchen, konnte sich die Supramolekulare Chemie als eigenständige Wissenschaft etablieren. Zu den Wegbereitern zählen Donald J. Cram⁴, Jean-Marie Lehn² und Charles J. Peterson^{5,6}, denen es gelang das Prinzip der molekularen Erkennung biologischer Systeme auf organische Systeme zu übertragen.

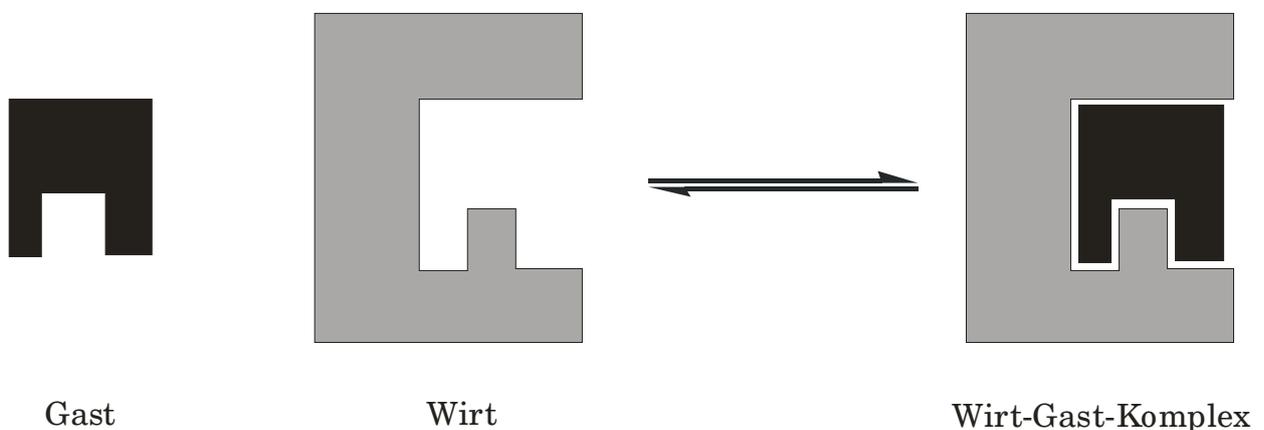


Abbildung 1-1: Schematische Darstellung der Bildung eines Wirt - Gast - Komplexes

Die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes erfolgt ohne Ausbildung von kovalenten Bindungen, der Gast wird lediglich in den Hohlraum (Kavität) des Wirtes eingelagert (Abbildung 1-1).

Die Komplementarität der Komponenten, das sogenannte Schlüssel-Schloss-Prinzip, ist dabei eine Notwendigkeit für die Komplexbildung. Man unterscheidet sterische und wechselwirkende Komplementarität⁷. Erstere wird nur durch die Geometrie der beteiligten Komponenten bestimmt, d.h. die Kavität des Wirtes muss für den Gast ausreichend groß sein. Bei der Komplementarität der Wechselwirkungen wird die Komplexbildung und damit die Bindungsenergie des Komplexes durch eine Vielzahl verschiedener molekularer Wechselwirkungen bestimmt⁸; es herrschen Kräfte zwischen Wirt und Gast, die den Komplex energetisch begünstigen. Neben der Komplementarität und dem Vorherrschen nicht kovalenter Wechselwirkungen zeichnen sich supramolekulare Strukturen dadurch aus, dass ihre Bildung reversibel ist, sie also mit ihren freien Komponenten im Gleichgewicht stehen.

Durch die chemische Umsetzung supramolekularer Strukturen wurden eine Reihe neuer Verbindungsklassen wie Catenane, Polycatenane⁹⁻¹¹ und Rotaxane bzw. Polyrotaxane¹ zugänglich. Die Untersuchung des Bindungsverhaltens von supramolekularen Assoziaten versucht u. a. tiefere Einsichten in die Natur von Enzym-Substrat-Komplexen zu erhalten und so den Zugang zu besseren Katalysatoren zu ermöglichen^{12,13}.

1.1 Rotaxane und Polyrotaxane

Das Konzept der Rotaxane wurde zum ersten Mal von Wasserman et. al. im Jahre 1961 vorgestellt¹⁴. Einige Jahre später gelang es Harrison et. al. 2-Hydroxycyclotriacontanon auf 1,10-Dekandiolbis-(triphenylmethyl)ether zu fixieren und damit die erste Rotaxansynthese zu veröffentlichen¹⁵. Der Name „Rotaxan“ hingegen tauchte zum ersten Mal 1969 in einer Publikation von Schill et. al. auf¹⁶.

Bei Rotaxanen bzw. Polyrotaxanen handelt es sich um topografische Konstrukte bestehend aus einem oder mehreren Ringmolekül(en), welche

ein oder mehrere lineare Moleküle inkludieren. Das Wort „Rotaxan“ setzt sich dementsprechend aus zwei lateinischen Wörtern zusammen – „rota“, der Ring und „axis“, die Achse, die für den linearen Gast steht¹. Rotaxane unterscheiden sich von Einschlussverbindungen dadurch, dass die Enden der linearen Achse, die beiderseits aus dem Ringmolekül ins Medium ragen, mit sperrigen Endgruppen, den sog. Stoppern, versehen sind¹⁶. Das Anbringen der Stopper wird allgemein als „Rotaxanieren“ bezeichnet¹⁷. Nach der Rotaxanierung der Einschlussverbindung, die auch Pseudorotaxan genannt wird, ist eine Dissoziation des Wirt-Gast-Komplexes nicht mehr möglich (Abbildung 1-2) – die Einschlussverbindung wurde mechanisch stabilisiert. Da dann die Reversibilität der Komplexbildung verloren gegangen ist, werden sie nicht mehr als supramolekulare Strukturen bezeichnet, sie gehören vielmehr zur Klasse der mechanisch verknüpften Moleküle und werden auch topologische Verbindungen genannt¹⁷.

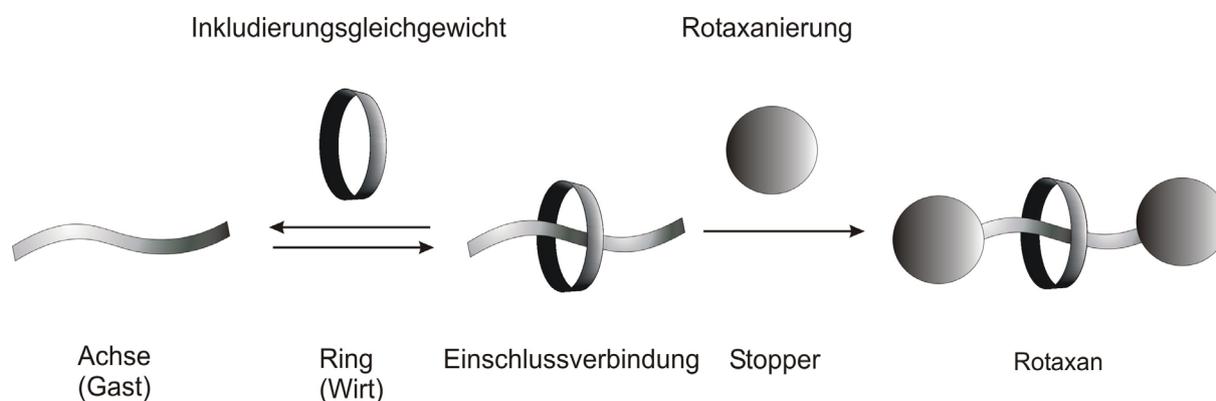


Abbildung 1-2: Schematische Darstellung der Bildung einer Einschlussverbindung aus einem linearen Molekül und einem Ringmolekül mit anschließender Rotaxanierung zu einem stabilen [2]-Rotaxan¹⁷

Wenn es sich bei der linearen Achse um ein Oligomer oder Polymer handelt, welche von mehreren Ringen eingenommen werden können,

spricht man entsprechend von Pseudopolyrotaxanen bzw. nach der Rotaxanierung von Polyrotaxanen^{18,19}.

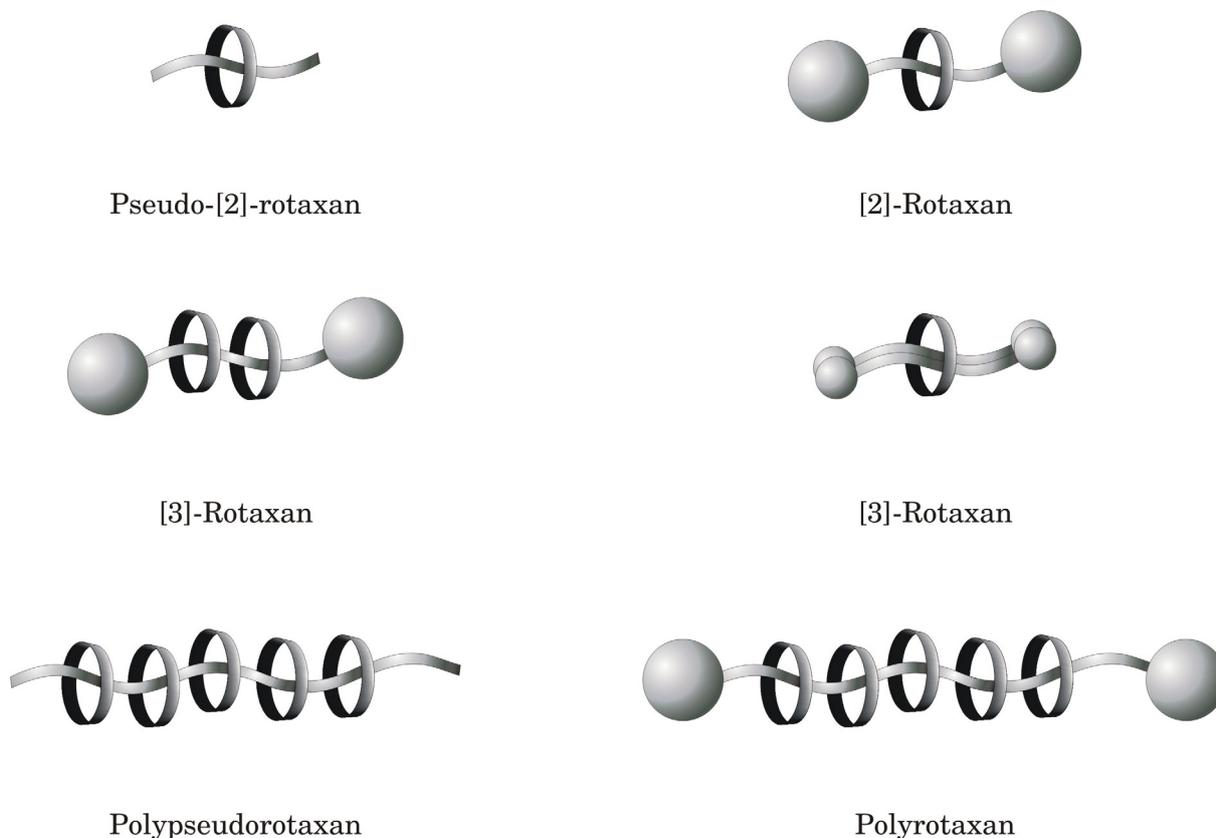


Abbildung 1-3: Übersicht über bekannte Rotaxan - und Polyrotaxantopologien

Abbildung 1-3 zeigt die Topologie der unterschiedlichen Rotaxansubklassen und macht damit die Besonderheit gegenüber anderen Molekülen deutlich. Dadurch, dass zwischen den Komponenten keine chemische Bindung besteht, verfügen die Ringe über Freiheitsgrade, wie man sie in anderen Verbindungen nur selten findet. Die Ringe können rotieren und sich entlang der Kette frei bewegen, was wiederum entscheidende Auswirkungen auf ihr physikalisch chemisches Verhalten hat. Weiterhin geht aus obiger Abbildung die Nomenklatur der Rotaxane hervor, dabei wird die Anzahl der an der Bildung beteiligten Komponenten in eckige Klammern vor den Namen gesetzt. Das Beispiel des [3]-Rotaxans zeigt, dass aus dieser Benennung nicht eindeutig hervorgeht, in welchem

stöchiometrischen Verhältnis die Ringkomponente zur Achse steht; es ist sowohl ein 2:1 als auch ein 1:2 Verhältnis möglich.

1.2 Cyclodextrine und deren Einschlußverbindungen

Durch ihre Fähigkeit Moleküle spontan zu inkludieren, erfüllen Cyclodextrine die Grundlage zur Bildung von Einschlußverbindungen und somit auch zur Synthese von Rotaxanen bzw. Polyrotaxanen. Sie entwickelten sich aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit in hoher Reinheit sowie der zahlreichen Funktionalisierungsmöglichkeiten zu den wichtigsten Wirten, sodass bis heute sehr viele Cyclodextrin-Einschlußverbindungen hergestellt werden konnten¹⁸. Ihrer guten Wasserlöslichkeit und Biokompatibilität ist es zu verdanken, dass viele von ihnen Anwendung als Wirkstoff-Transport-Systeme gefunden haben²⁰.

1.2.1 Cyclodextrin – Struktur und Eigenschaften

Cyclodextrine sind cyclische Oligosaccharide mit α -1,4-glycosidisch verknüpften D-Glucopyranoseeinheiten^{18,20-24}. Die enzymatisch aus Stärke, im industriellen Maßstab hergestellten Cyclodextrine verfügen über 6, 7 und 8 dieser Glucoseeinheiten und werden entsprechend mit α -, β - und γ - als Präfix gekennzeichnet. Weiterhin können Cyclodextrine mit höheren Oligomerisierungsgraden ($n > 8$) synthetisiert, aber nicht im technischen Maßstab in reiner Form isoliert werden.

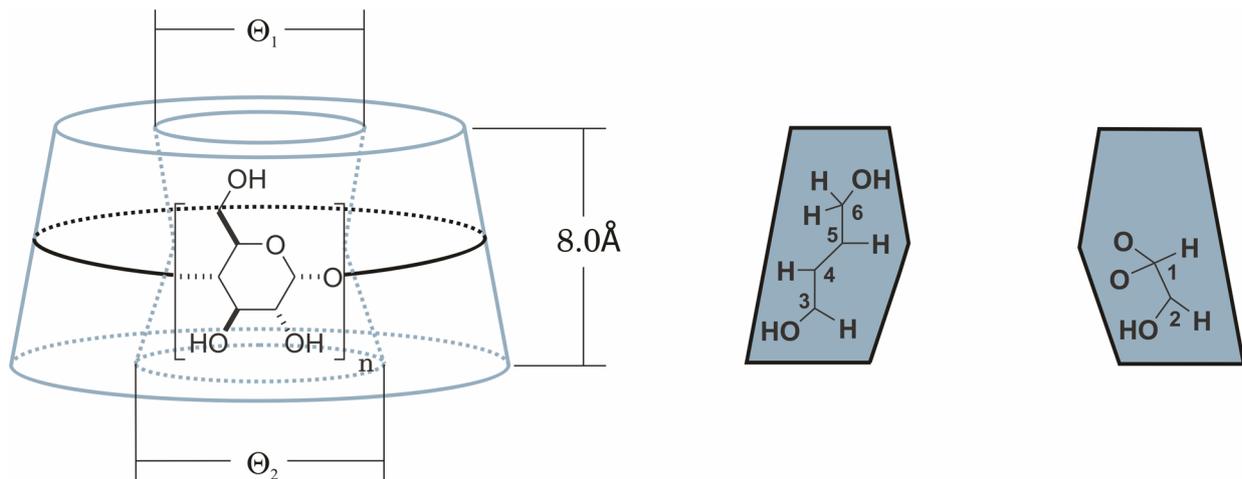


Abbildung 1-4: Schematische Darstellung der Cyclodextrinstruktur, räumliche Darstellung (links), Schnittbild (rechts)²⁵

Mittels Röntgen- und Neutronenbeugungsexperimenten konnte die Struktur von Cyclodextrinen annähernd als hohler Kegelstumpf (Torus) mit C_n -Symmetrie charakterisiert werden (Abbildung 1-4)²⁶. Die primären OH-Gruppen der Glucoseeinheiten zeigen alle in Richtung der schmälere Seite des Torus, die entsprechend als primäre Seite bezeichnet wird. Die gegenüberliegende breite, sekundäre Seite wird von den sekundären OH-Gruppen abgeschlossen. Die sekundäre Seite verfügt also über doppelt so viele OH-Gruppe wie die primäre, wodurch ein relativ starkes Dipolmoment (berechnet 10 – 15D) in Richtung der C_n -Achse hervorgerufen wird²⁶. Die einzelnen Glucosebausteine liegen in der 4C_1 -Sesselkonformation vor, wobei eine der beiden sekundären Hydroxylgruppen (OH-2) nach innen, die andere (OH-3) nach außen steht. Durch das nach innen stehende H-5 weist die Kavität eine Verengung oder Einschnürung auf, deren Durchmesser d_{eq} 2006 von Axel Müller mit Hilfe des Programms Gaussian03 unter Verwendung zweier unterschiedlicher semiempirischer Algorithmen (AM1 und PM3) berechnet wurde^{17,27}. Die Verengung liegt von der sekundären Seite aus betrachtet ca. 3,4 bis 3,45 Å im Innern der Kavität und weist dort den geringsten Durchmesser d_{eq} auf, er nimmt mit der Anzahl der

Glukoseeinheiten von 4.4 Å bis 7.4 Å zu, wohingegen die Höhe konstant bei 8.0 Å liegt^{25,27}.

Tabelle 1.1: Innendurchmesser der Kavität aller Cyclodextrine²⁵

Cyclodextrin	Anzahl der Glucoseeinheiten n	Θ_1 [Å]	Θ_2 [Å]	$d_{\text{eq.}}$ [Å] ^{17,27} (AM1)
α -Cyclodextrin	6	4.7	5.2	4,4
β -Cyclodextrin	7	6.0	6.5	5,8
γ -Cyclodextrin	8	7.5	8.3	7,4

Obwohl zwei der OH-Gruppen (OH-6, OH-2) nach innen zeigen, ist die Kavität hydrophob²⁸⁻³⁰, da sich die Hydroxylgruppen jeweils am Rand befinden. Nach außen sind Cyclodextrine hydrophil und daher in Wasser löslich. Man spricht daher von einer exohydrophilen Verbindung.

1.2.2 Cyclodextrine als Wirt – Ursachen für die Bildung von Einschlussverbindungen

Die wichtigsten Triebkräfte, die der Bildung von Einschlussverbindungen aus Cyclodextrinen zu Grunde liegen, sind hydrophobe und van der Waals Wechselwirkungen zwischen der hydrophoben Kavität von Cyclodextrin und den hydrophoben Bereichen des Gastes³¹. Je besser dieser Gast die Kavität ausfüllt, umso größer ist die Bindungskonstante K_s . In speziellen Fällen können auch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen an der Komplexbildung beteiligt sein. Gäste mit hohen Dipolmomenten richten sich dabei entlang der C_n -Symmetrieachse, entlang derer auch das Dipolmoment von Cyclodextrin verläuft, antiparallel aus. Des Weiteren werden mittlerweile auch Charge-Transfer-Wechselwirkungen als Ursache genannt. Saenger und Mitarbeiter konnten auch die Beteiligung von Wasserstoffbrücken an der Komplexbildung am Beispiel von α -Cyclodextrin Hexahydrat kristallographisch nachweisen³². Die große Vielfalt und das Zusammenspiel dieser Wechselwirkungen macht es schwierig, zu einer einheitlichen Bindungstheorie zu gelangen. Im Falle von monomeren Gästen spielt auch die Änderung der Entropie während der Bildung der Einschlussverbindung eine Rolle. Der Gast streift beim Eindringen in die Kavität des Cyclodextrins seine Solvathülle ab und verdrängt gleichzeitig die in der Kavität eingelagerten Solvatmoleküle ins Medium. Die neu gewonnenen Freiheitsgrade der Solvatmoleküle bewirken dabei eine Entropiezunahme und tragen so zur Erhöhung der negativen Freien Enthalpie $-\Delta G$ bei. Dieser Effekt ist in Wasser am Größten, weshalb Einschlussverbindungen von Cyclodextrinen dort die größte Komplexstabilität aufweisen. Schon die Gegenwart geringer Mengen organischer Lösungsmittel kann die Stabilität der Komplexe drastisch herabsetzen, wie Connors et. al. anhand der Komplexierung von Methylorange in α -Cyclodextrin zeigen konnte³³.

Zu beachten ist auch, dass nicht jeder Gast mit allen Cyclodextrinen kombiniert werden kann. Die Kompatibilität zwischen Dicke des Gastes

und dem Innendurchmesser des entsprechenden Cyclodextrins muss erfüllt sein. Der Gast sollte dabei weder zu „dick“ noch zu „dünn“ sein. Ist er zu dünn, werden die Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast aufgrund der größeren Distanz schwächer, wodurch die Komplexstabilität drastisch abnimmt¹⁸. Dies wird im nachfolgenden Unterkapitel durch die Einführung des Space-Filling-Quotienten Φ für Polyrotaxane präzisiert. Man spricht in diesem Zusammenhang von Dickenerkennung der Cyclodextrine³⁴.

1.2.3 Cyclodextrin-Pseudopolyrotaxane und -Polyrotaxane

Die erste Rotaxansynthese mit Cyclodextrinen wurde 1981 von Ogino veröffentlicht³⁵. Die Eigenschaft der Cyclodextrine, hydrophobe Moleküle oder Molekülteile in Wasser spontan zu komplexieren, konnte auch später mit linearen und verzweigten Polymeren als Gästen beobachtet werden. Durch diese Beobachtung wurde eine große Vielzahl neuer supramolekularer Verbindungen zugänglich, deren Zahl bis heute stetig weiter wächst.

Die Cyclodextrinmoleküle fädeln sich von den Enden des fadenförmigen Polymermoleküls her auf und können sich entlang des Fadens bewegen (Abbildung 1.5a)¹². Neben dieser gängigen Methode können auch monomere, axiale Einschlussverbindungen zu Pseudopolyrotaxanen polymerisiert werden (Abbildung 1.5b). Zum Beispiel gelang es, komplexierte Dicarbonsäurechloride mit Diaminen zu Polyamiden umzusetzen³⁶. Allerdings wurden dabei nur geringe Ausbeuten erzielt, da die Pseudorotaxane in den für die Polykondensation geeigneten, inerten Lösungsmitteln nicht ausreichend stabil sind. Ebenso führten auch Polymerisationen von Styrol, eingeschlossen in γ -Cyclodextrin, zu polymeren Einschlussverbindungen³⁷. Nichts desto trotz erwies sich das Auffädeln von Cyclodextrinen auf ein bereits bestehendes Polymermolekül als die einfachere und erfolgreichere Methode, die unter Verwendung vieler

auch kommerziell erhältlicher Polymere zum Aufbau einer Großzahl von Cyclodextrin-Pseudopolyrotaxanen verhalf^{12,18,38-42}.

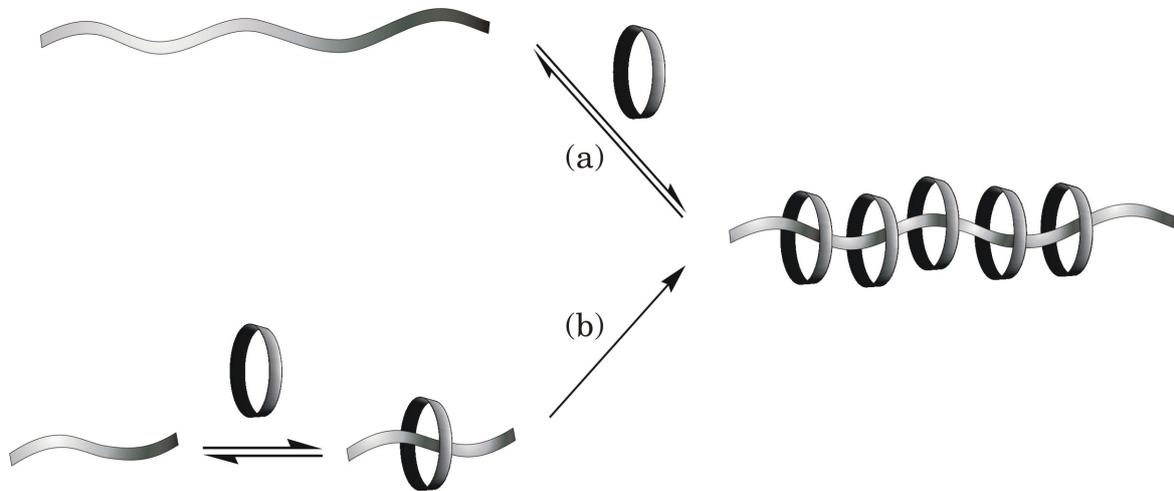


Abbildung 1-5: Darstellungsmöglichkeiten für Pseudopolyrotaxane¹⁸

Der Auffädelprozess auf Polymerketten ist sowohl ein thermodynamisch als auch ein kinetisch bestimmter Prozess. Der entropische Beitrag spielt hier nur eine Nebenrolle und begünstigt eher den Zerfall des Pseudopolyrotaxans¹⁸. Deshalb müssen, um hohe, negative freie Bindungsenthalpien $-\Delta G$ zu erhalten, auch hohe negative Bindungsenthalpien $-\Delta H$ erreicht werden. Diese werden wiederum hauptsächlich durch hydrophobe und van der Waals Wechselwirkungen sowie den Wasserstoffbrücken der aufgefädelten Cyclodextrine untereinander beeinflusst. Die Wasserstoffbrücken begünstigen zudem auch die Auffädeldynamik. Man geht davon aus, dass manche Cyclodextrinmoleküle ein weiteres nach sich ziehen und dessen Auffädeln dadurch bereits einleiten, sodass die Findung der Kettenenden nicht ausschließlich dem Zufall überlassen bleibt^{43,44}. Baglioni bezeichnete dieses durch Vororientierung der Cyclodextrine begünstigte Auffädeln als „all at once“ Prozess^{44,45}, es findet bevorzugt in konzentrierten Lösungen statt.

Wie für monomere Einschlussverbindungen gilt für Polymere auch, je besser das Polymermolekül die Kavität des entsprechenden Cyclodextrins ausfüllt, umso größer ist die van der Waals Wechselwirkung und damit die Komplexstabilität (Dickenerkennung). Als Konsequenz bedeutet das, dass nicht jedes Cyclodextrin zur Komplexbildung eines bestimmten Polymers geeignet ist⁴⁶, da die van der Waals Wechselwirkungen und damit die Komplexstabilität mit zunehmendem Abstand zwischen der Polymeroberfläche und der Kavität stark abnehmen¹. Als Beispiel sei PEO genannt, welches nur mit α -Cyclodextrin stabile einzelsträngige Komplexe (1:1-Komplexe) in guten Ausbeuten liefert. Die Komplexbildung von β -Cyclodextrin mit PEO dagegen ist schwach ausgeprägt, allerdings gelang es Ripmeester et. al. innerhalb von einem Monat wenige Kristalle zu erhalten und damit eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen⁴⁷.

Die richtige Wahl des passenden Cyclodextrins wird durch den sog. Space-filling-Quotient $\Phi = A_{\text{poly}}/A_{\text{CD}}$ erleichtert, wobei A_{poly} und A_{CD} die Querschnittsflächen des beteiligten Polymers und Cyclodextrins sind¹⁸. Φ liegt bei bekannten, stabilen Pseudopolyrotaxanen zwischen 0,9 – 1,2 und zeigt gute Korrelation mit experimentellen Befunden, weshalb man davon ausgehen kann, dass das Bestreben nach maximaler Raumauffüllung eines der Hauptkriterien für die Komplexbildung von Polymeren ist.

Geeignete Polymere zur Bildung von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen

Der prozentuale Belegungsgrad bzw. die Anzahl der aufgefädelten Cyclodextrinmoleküle geben einen ersten Anhaltspunkt bezüglich Komplexstabilität. Polymere, die sehr gut zur Bildung von Einschlussverbindungen geeignet sind und damit eine hohe Bindungskonstante K_S besitzen, sollten sehr nahe an den maximal möglichen Belegungsgrad herankommen. Es handelt sich dabei um Polymere mit einem hydrophilen Bereich in der Wiederholeinheit, allerdings sollte der aliphatische Anteil innerhalb einer Wiederholeinheit überwiegen, sodass die Polymermoleküle nur schwach hydrophil sind, wie es z.B. bei Polyether der Fall ist. Stark hydrophile oder hydrophobe Polymere eignen sich im Vergleich dazu weniger zur Komplexbildung mit Cyclodextrinen. Als Beispiel für hydrophile Polymere seien Polyvinylalkohole oder Polyacrylamide genannt, für hydrophobe Polymere z.B. Polyethen⁴⁸.

Die mit Abstand am besten untersuchten Cyclodextrin-Pseudopolyrotaxane wurden mit Polyethylenglykol (PEG) bzw. Polyethylenoxid (PEO) und deren Copolymeren hergestellt¹. Es waren zugleich die ersten polymeren Einschlussverbindungen mit Cyclodextrinen überhaupt und wurden zum ersten Mal 1990 von Harada et. al. veröffentlicht⁴¹. Nahezu zeitgleich publizierten Wenz und Mitarbeiter analoge Einschlussphänomene mit Polyiminooligomethylenen^{19,49,50}. Da PEG-Cyclodextrin-Polyrotaxane Haupt-gegenstand dieser Arbeit sind, wird auf sie detailliert im Hauptteil eingegangen. Dieses Kapitel soll lediglich einen Überblick über bisher zur Darstellung von Pseudopolyrotaxanen verwendete Polymere verschaffen. Tabelle 1.2 fasst die wichtigsten Cyclodextrineinschlußverbindungen mit Polymeren ab 1990 zusammen.

Tabelle 1.2: Beispiele für Polyrotaxane aus der Literatur, *1: Doppelstrang, *2: Methyliert¹; $q_{\text{exp.}}$ = Anzahl der Wiederholeinheiten pro Cyclodextrin, stöchiometrisches Verhältnis

Polymer	CD	Molmasse des Polymers [Da]	q_{exp}	Ref.
PEO (PEG)	α	<10000	2	46,51-53
		>10000	2	54
	γ	2300	4*1	55
PPG	β	400-4000	2	42,56-58
PEG-PPG-PEG Block- und Randomcopolymere	α	1100-13300	2	55,59,60
	β	10650	-----	61,62
PEG-PEI-PEG Blockpolymer	α	4100	~ 6,6	63,64
Poly-THF	α * ²	1400	1 (dimethyliert)	65,66
			2 (trimethyliert)	
Poly(L-Milchsäure)	α	~ 300000	2	39
Polyvinylacetat	γ	12800, 167000	3	67,68
Polycarbonat	γ	28800	0,66	67,68
Polymethyl- methacrylat	γ	15000	3	67,68
Polyisobuten	β	1000	-----	46,69
	γ	1000-3000	3	
Polybutadien	α, β, γ	2000-31000	2,2-12,3	70
Polydimethylsiloxan	β	3200	-----	71,72
	γ	160000	1,5	
Polylysin	α	4000	1	73
Nylon 6	–	12000	1	74
Poly(bola- amphiphile)	α	2800-35000	1-2	75
Polyanilin	β	62000	Nicht bestimmt	76,77

Strukturen und Eigenschaften von Pseudopolyrotaxanen

Der Aspekt der Raumauffüllung der Kavität macht auch die Existenz von doppelsträngigen Komplexen (1:2-Komplexe) für γ -Cyclodextrin plausibel. Seine Querschnittsfläche A_{CD} reicht theoretisch aus um zwei lineare, unverzweigte Polymerketten zu inkludieren und sog. Doppelstrang-Pseudopolyrotaxane zu bilden^{51,78}. Tatsächlich konnten für PEG und γ -Cyclodextrin in Übereinstimmung mit dem Space-filling-quotient Φ solche Doppelstrang-Pseudopolyrotaxane hergestellt werden⁵¹. Da sich ihre Existenz auf γ -Cyclodextrin beschränkt, sind sie in der Literatur deutlich schwächer vertreten als Einzelstrang-Pseudopolyrotaxane.



a) Einzelstrang-Polypseudorotaxan



b) Doppelstrang-Polypseudorotaxan

Abbildung 1-6: Stöchiometrische Zusammensetzung von Pseudopolyrotaxanen

Innerhalb eines Pseudopolyrotaxanmoleküls können aufgrund der asymmetrischen Struktur der Cyclodextrine Packungsanordnungen unterschieden werden.

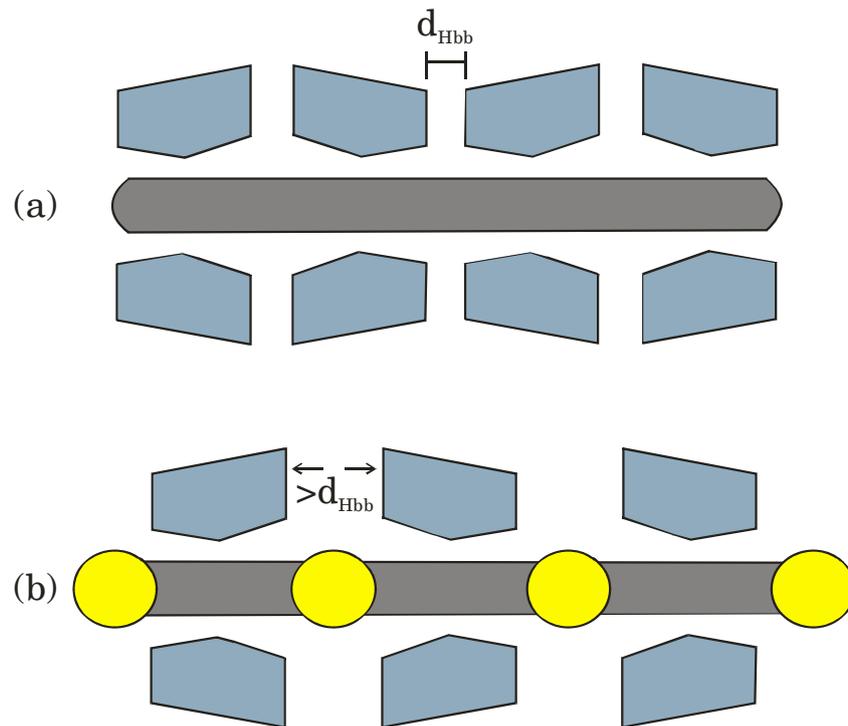


Abbildung 1-7: Vergleich der Anordnung von Cyclodextrinen in Polyrotaxanen mit (a) neutralen Polymeren und (b) Poly-bola-amphiphilen⁷⁵, wobei d_{Hbb} den minimalen Abstand zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken repräsentieren soll

Wenn die Cyclodextrinmoleküle in der Lage sind, sich ungehindert anzuordnen, liegen sie in der dichtesten Packung vor⁷⁹. Diese sog. head-to-head bzw. tail-to-tail Packung (siehe Abbildung 1-7a) zeichnet sich durch eine alternierende Anordnung der Cyclodextrine aus, da dann die Wechselwirkungen der Wasserstoffbrücken benachbarter Cyclodextrinmoleküle wegen den kürzeren Abständen der Hydroxylgruppen zueinander, am größten sind. Die Existenz dieser Wasserstoffbrücken ist entscheidend für die Eigenschaften der Pseudopolyrotaxane. Einerseits bewirken sie eine Stabilisierung der aufgefädelten Cyclodextrine untereinander und erhöhen so die Komplexstabilität. Andererseits stehen sie in direkter Konkurrenz mit Wechselwirkungen zum Medium, was meist Aggregation und Unlöslichkeit zur Folge hat. Deshalb lösen sich Pseudopolyrotaxane, die Wasserstoffbrücken unter den Cyclodextrinmolekülen zulassen, nur in stark polaren, organischen

Lösungsmitteln wie DMSO oder DMF unter Dissoziation der Einschlussverbindung oder durch Deprotonierung der Hydroxylgruppen in Wasser bei alkalischem pH-Wert⁵¹⁻⁵³.

Die Ausbildung solcher Wasserstoffbrücken und damit einer dichtesten Packung kann durch regelmäßig eingebaute, ionische Gruppen innerhalb der Polymerkette gestört werden, da diese Gruppen wegen ihrer Hydrophilie nicht komplexiert werden können. Die Länge der hydrophoben Molekülbereiche zwischen zwei aufeinander folgenden Gruppen sollte allerdings die Höhe des Cyclodextrin-Torus (8.0 Å) übertreffen, andernfalls ist das Polymer zu hydrophil um eine Komplexierung zu zulassen. Die Abstände der Cyclodextrinmoleküle auf solchen, als Poly(bola-amphiphile) bezeichneten Polymeren sind in der Regel so groß, dass sich keine Wasserstoffbrücken ausbilden können^{18,75,80}. Deshalb ist eine head-to-head bzw. tail-to-tail Packung nicht begünstigt; die Cyclodextrine ordnen sich eher in zufälliger Richtung an (Abbildung 1-7b). Einschlussverbindungen mit Poly(bola-amphiphilen) sind sehr gut in Wasser und anderen polaren Lösungsmitteln löslich, die ionischen Gruppen erschweren zudem eine Dissoziation erheblich. Zur Klasse der Poly(bola-amphiphile), die auch Anwendung zur Bildung von Einschlussverbindungen gefunden haben, zählen u. a. Polyamine^{49,81} und Polysulfonate⁸².

Dieses Beispiel zeigt, dass bereits alternierend auftretende ionische Gruppen die Ausbildung einer dichtesten Packung stören und damit Wasserstoffbrücken verhindern können. So bilden zum Beispiel auch teilsubstituierte Cyclodextrine wenig stabile, wasserlösliche Einschlussverbindungen, da durch die höhere Raumbeanspruchung der Substituenten die Wasserstoffbrückenbindungsabstände nicht mehr eingehalten werden können^{56,65}.

Die Dichte einer Packung kann über das Verhältnis q_{theor} der Länge des Cyclodextrin-Torus $L_{\text{CD}} = 8.0 \text{ \AA}$ zur Länge der Wiederholeinheit L_{Poly} des Polymers geschätzt werden.

$$q_{theor} = \frac{L_{CD}}{L_{Poly}}$$

Formel 1-1

L_{Poly} ist dabei die Projektion einer Wiederholeinheit längs der Kettenrichtung unter Berücksichtigung der korrekten Bindungslängen und Bindungswinkel (siehe Abbildung 1-8). q_{theor} ist darüber hinaus das durch die Längen von Cyclodextrin und Wiederholeinheit minimal zugelassene Stöchiometrieverhältnis. Sein Wert gibt die von einem Cyclodextrinmolekül eingenommene Mindestanzahl an Wiederholeinheiten an, wenn die Wasserstoffbrückenbindungsabstände zwischen den Cyclodextrinen vernachlässigt werden¹⁸.

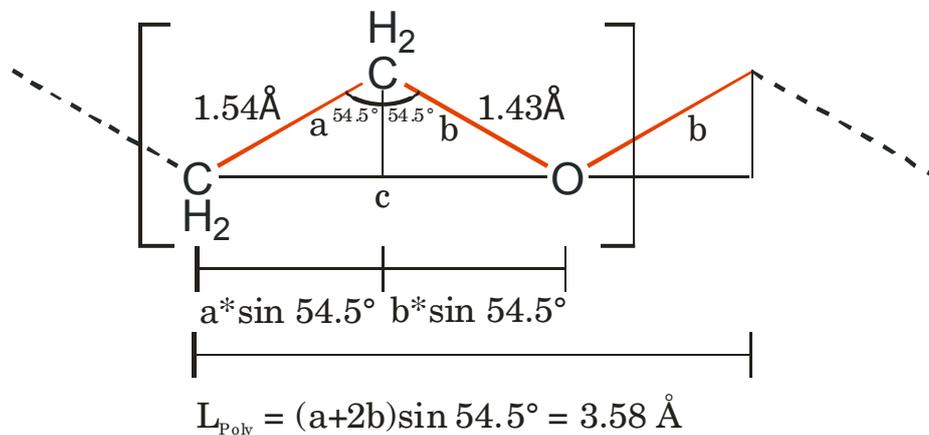


Abbildung 1-8: Geometrische Bestimmung der Länge einer Monomereinheit L_{Poly} am Beispiel von PEG

Zur Ermittlung von L_{Poly} müssen die in Abbildung 1-8 dargestellten Teilstrecken der Wiederholeinheit berechnet werden. Unter Berücksichtigung der Winkelfunktionen für rechtwinklige Dreiecke ergibt sich für L_{Poly} von PEG (siehe Abbildung 1-8):

$$L_{Poly} = (a + 2b)\sin 54.5^\circ$$

$$= 3.58 \text{ \AA}$$

Formel 1-2

In einer verallgemeinerten Form von Formel 1-2 wird der Mittelwert über die Bindungslängen a und b gebildet. Man erhält so einen Bezug zur Anzahl der Bindungen pro Wiederholeinheit und kann die Formel auf alle gängigen Polymere, deren Rückgrat aus C-Atomen bestehen, anwenden. Es ergibt sich somit für L_{Poly} :

$$L_{Poly} = n \cdot \frac{c}{2} = \left(\frac{a+b}{2} \right) \sin 54,5^\circ \cdot n$$

$$= 1,21 \cdot n \text{ \AA} = 3,63 \text{ \AA} \quad \text{Formel 1-3}$$

wobei n der Anzahl der Bindungen pro Wiederholeinheit entspricht. Ein Vergleich zwischen dem berechneten und dem experimentell ermittelten stöchiometrischen Verhältnis q_{exp} erlaubt nun eine Einschätzung der Packungsdichte.

$$q_{exp} = \frac{[Wiederholeinheit]}{[CD]} \geq q_{theor} = \frac{L_{CD}}{L_{Poly}} = \frac{8,0}{3,6} \approx 2,0 \quad \text{Formel 1-4}$$

Ist q_{exp} ungefähr gleich q_{theor} kann von einer dichtesten Packung ausgegangen werden. Das Verhältnis zwischen q_{theor} und q_{exp} kann darüber hinaus auch zur Bestimmung des prozentualen Belegungsgrades der Polymerkette durch Cyclodextrin gemäß Formel 1-5 herangezogen werden.

$$Belegungsgrad[\%] = \frac{q_{theor}}{q_{exp}} \cdot 100 \quad \text{Formel 1-5}$$

Die Synthese von Polyrotaxanen (Rotaxanierung)

Während Einschlussverbindungen aus Poly(bola-amphiphilen) durch die hydrophilen Gruppen nahezu kinetisch stabil sind und deshalb nur langsam in Lösung dissoziieren, handelt es sich bei den Einschlussverbindungen neutraler Polymere um labile Systeme, deren Stabilität durch die Wechselwirkungen mit dem Medium bestimmt wird.

Wie bereits in diesem Kapitel beschrieben, bewirken polare organische Lösungsmittel wie z. B. DMSO eine Verbesserung der Löslichkeit, aber auch die Dissoziation der Einschlussverbindung. Um eine Folgechemie zu ermöglichen und damit das Anwendungsspektrum zu verbreitern, muss ein Lösen der Einschlussverbindungen ohne Dissoziation gewährleistet werden. Dies kann im Allgemeinen durch das Anbringen von sperrigen Gruppen, den sog. Stoppnern, an den beiden Enden der Polymerkette oder innerhalb der Polymerkette geschehen (siehe Abbildung 1-9). Die Stopper müssen dabei einerseits größer als die Kavität des entsprechenden Cyclodextrins sein, dürfen aber andererseits auch nicht wegen ihrer Größe oder Polarität zur Aggregation und somit zur Fällung der Einschlussverbindung während der Reaktion führen¹⁸.

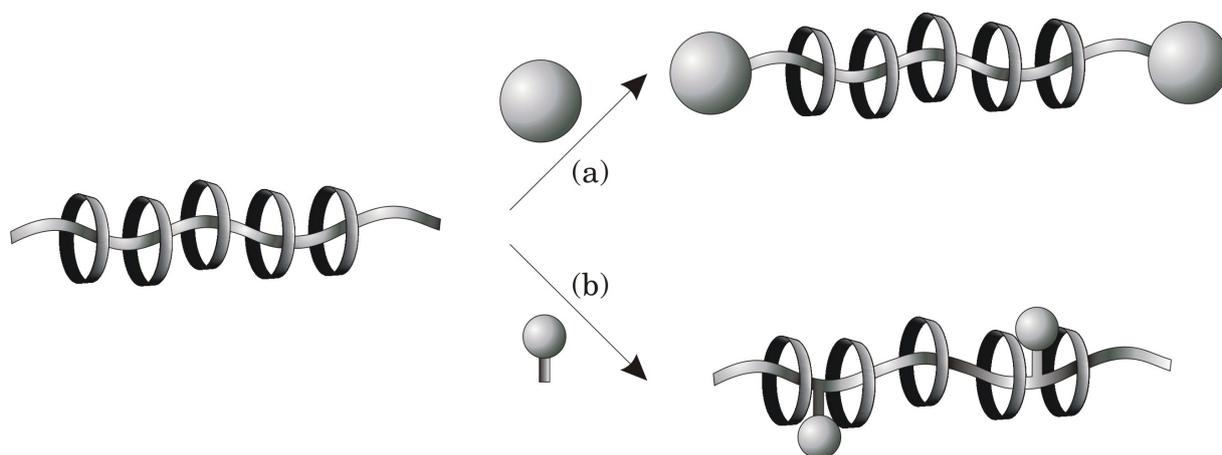


Abbildung 1-9: Synthesestrategien für Polyrotaxane¹⁸

Nur Polymerketten mit Stoppnern an beiden Enden bilden dauerhaft stabile Polyrotaxane. Dadurch wird deutlich, dass terminale Reaktionen (Abbildung 1-9a) nahezu quantitativ ablaufen müssen, um hohe Ausbeuten zu liefern. Bereits ein Umsatz von 50 % bedeutet, dass mindestens 75 % der Pseudopolyrotaxane höchstens eine Stoppergruppe tragen und daher weiterhin eine Dissoziation über ein Kettenende möglich ist. Trotz dieser bedeutenden Einschränkung wird diese Strategie am häufigsten zur Synthese von Cyclodextrin Polyrotaxanen genutzt. Ein wesentlicher Vorteil

ist die bessere Zugänglichkeit der Kettenenden gegenüber funktionellen Gruppen entlang der Kette, sodass höhere Umsätze erreicht werden.

Vereinzelt wurden darüber hinaus noch andere Strategien verfolgt, auf die hier allerdings nicht näher eingegangen wird. Einen sehr detaillierten Überblick hierzu liefern Gibson und Huang in ihrem Artikel von 2005⁸³.

1.3 Atom Transfer (Radikal) Polymerisation – ATRP

Die Atom Transfer Radikal Polymerisation (ATRP)^{84,85} gehört neben der „Stable Free Radical Polymerization“ (SFRP)⁸⁶⁻⁹⁰ und dem „Reversible Addition Fragmentation Transfer“ (RAFT)⁹¹ zu den drei wichtigsten Verfahren der kontrollierten, lebenden radikalischen Polymerisation (CRP). Seit ihren Entdeckungen zwischen 1994 und 1995 fanden sie vor allem Anwendung zur Herstellung neuer Polymerstrukturen wie z. B. Block-Copolymere^{92,93}, Polymerbürsten^{90,91,94-99} oder auch Sternpolymere^{94,98,100-103}, da sie eine außergewöhnliche Kontrolle über die Polymerisation und die Struktur der Polymere ermöglicht¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Durch Eindämmung der sonst bei radikalischen Polymerisationen üblichen Terminierungsreaktionen, sah man sich nun in der Lage neue, definierte Polymerarchitekturen zu synthetisieren.

Die CRP-Verfahren zeichnen sich dadurch aus, dass die Konzentration der reaktiven Radikale, die für das Kettenwachstum verantwortlich sind, über ein chemisches Gleichgewicht mit einer inaktiven Spezies reduziert werden kann. Um einen kontrollierten bzw. lebenden Charakter des Kettenwachstums zu gewährleisten^{108,109}, muss dieses Gleichgewicht stark auf der Seite der inaktiven Spezies liegen, sodass die reaktiven Kettenträger im Idealfall über den gesamten Zeitraum der Polymerisation in einer stationären, niedrigen Konzentration vorliegen¹¹⁰⁻¹¹². Auf diese Art lassen sich Abbruchsreaktionen, wie z. B. Rekombination zweier Radikale, stark zurückdrängen, da ihre Reaktionsgeschwindigkeit verglichen mit der

Wachstumsgeschwindigkeit in zweiter Potenz von der Radikalkonzentration abhängt und sich daher mit fallender Radikalkonzentration auch stärker verlangsamt. Durch Kontrolle der Konzentration der aktiven Spezies kann also eine Situation Aufrecht erhalten werden, in der die Abbruchsreaktionen kaum ablaufen, das Kettenwachstum dagegen immer noch annehmbar schnell ist^{84,110}. Abbildung 1-10 veranschaulicht dieses Prinzip am Beispiel des Gleichgewichts der ATRP, die von allen drei CRP-Verfahren aufgrund ihrer großen Anwendungsbreite und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen die schnellste Entwicklung erfuhr und daher am häufigsten angewendet wurde⁸⁴.

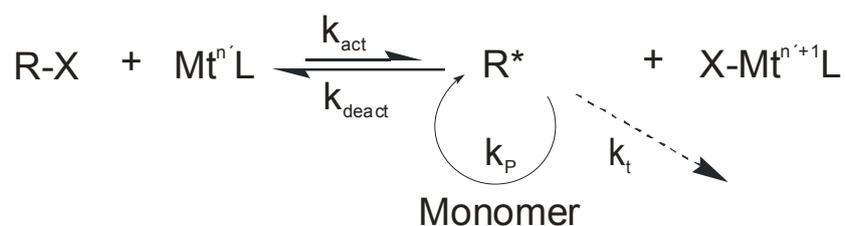


Abbildung 1-10: Reaktionsschema der ATRP^{84,85}; Mt = Übergangsmetall, L = Ligand

In der ATRP wird das Gleichgewicht zwischen aktiver Spezies R^* und inaktiver Spezies RX über einen reversiblen Redoxprozess mit einem homogenen Übergangsmetallkatalysator $\text{Mt}^{n'}\text{L}/\text{X-Mt}^{n'+1}\text{L}$ geregelt. RX (z. B. Alkylhalogenid) leitet durch homolytischen Zerfall die Polymerisation ein. Das gebildete Alkylradikal R^* kann nun mit einem Vinylderivat (Monomer) polymerisieren, während das Halogenradikal unter Oxidation des Übergangsmetallkatalysators $\text{Mt}^{n'}\text{L}$ reduziert und anschließend an ihn gebunden wird ($\text{X-Mt}^{n'+1}\text{L}$). Da der Metallkatalysator bezüglich RX oft stöchiometrisch eingesetzt wird, muss nun das Gleichgewicht deutlich auf der Seite der inaktiven Spezies liegen, damit nicht alle Kettenträger R^* gleichzeitig gebildet werden, das heißt also, dass die

Geschwindigkeitskonstante k_{deact} größer als k_{act} sein muss. Entscheidend für die Kontrolle über die Polymerisation ist also die Gleichgewichtslage und Austauschgeschwindigkeit zwischen aktiver und inaktiver Form. Nur ein schneller Austausch und eine konstant niedrige Konzentration an R^* führen zu Polymeren mit einer engen Molmassenverteilung. Das Verhältnis zwischen Gewichtsmittel M_w und Zahlenmittel M_n , der Polydispersitätsindex PDI, beschreibt die Breite der Molmassenverteilung. Im Falle einer engen Verteilung sind M_w und M_n ähnlich, sodass der PDI nahe 1 ist. Die Abhängigkeit der Molmassenverteilung von der Gleichgewichtslage führt auch zu einem direkten Bezug des PDI zur Deaktivierungsgeschwindigkeitskonstante k_{deact} ⁸⁵. Nachfolgende Formel gibt diesen Zusammenhang wieder, wobei $[D]$ der Konzentration des Metallkomplexes der höheren Oxidationsstufe $XMt^{n+1}L$ (Deaktivator), p dem Monomerumsatz und $[RX]_0$ der Anfangskonzentration des Initiators (deaktivierte Form der reaktiven Spezies) entspricht^{85,113-115}.

$$PDI = \frac{M_w}{M_n} = 1 + \left(\frac{k_p [RX]_0}{k_{\text{deact}} [D]} \right) \left(\frac{2}{p} - 1 \right) \quad \text{Formel 1-6}$$

Durch obige Gleichung konnten einige allgemeine Beobachtungen bezüglich der zeitlichen Veränderung des PDI geklärt werden. Zum Beispiel ist das Phänomen einer stetigen Abnahme der Polydispersität mit steigendem Monomerumsatz auf eine Abnahme der Konzentration $[RX]$ der inaktiven Spezies zurückzuführen. Es ist bekannt, dass bei der ATRP immerhin noch ca. 5 % aller wachsenden Ketten Abbruchsreaktionen unterliegen, diese Kettenabbrüche finden vermehrt in der Anfangsphase statt, sodass der PDI bei geringem Monomerumsatz vergleichsweise hoch ausfällt⁸⁴. Die Abbruchsreaktionen wiederum führen zu einem ansteigenden, irreversiblen Überschuss an Deaktivator (Cu(II)-Spezies) und damit zu einer

Gleichgewichtsverschiebung zugunsten der deaktivierten Form – die Bruttoreaktionsgeschwindigkeit nimmt ab, das System regelt sich quasi selbst^{84,116}. Aufgrund dessen werden auch oft in unkontrollierten Systemen geringe Mengen des entsprechenden Cu(II)-halogenids (ca. 10 mol%) zugegeben, um Abbruchsreaktionen durch Erniedrigung der stationären Radikalkonzentration zurückzudrängen^{84,99,117}.

Insgesamt wird deutlich, dass auf den Ausgang der Polymerisation durch alle das Gleichgewicht bestimmenden Faktoren, also auch über Temperatur⁸⁴ und Lösungsmittel¹¹⁸⁻¹²², Einfluss ausgeübt werden kann. So ist z. B. die Wahl des Übergangsmetalls und seines Liganden entscheidend für Konzentration und Stabilität des Katalysatorkomplexes in beiden Oxidationsstufen und bestimmt dadurch das Redoxpotential. Zusätzlich wirkt sich eine mehr oder weniger hohe Affinität des Übergangsmetalls zum Halogenidion auf die Geschwindigkeit des Gesamtprozesses aus. In der Regel werden diese Anforderungen durch viele Übergangsmetalle erfüllt, deren stabile Oxidationsstufen sich um ein Elektron unterscheiden und deren Ligandensphäre durch ein Halogenatom erweitert werden kann. Eins der ersten und deshalb am besten untersuchten Systeme ist Cu^I/Cu^{II}, das zum ersten Mal 1995 von Matyjaszewski veröffentlicht wurde^{123,124}. Erst danach fand man auch Anwendungen mit Ni¹²⁵⁻¹²⁷, Ru^{128,129}, Rh^{130,131}, Re¹³², Cr¹³³, Mo¹³⁴, Fe^{135,136} oder Pd¹³⁷, doch dank einiger Vorteile wie z. B. relativ geringe Kosten und Einsatzflexibilität konnte sich Cu^I/Cu^{II} gegenüber den anderen durchsetzen⁸⁴.

Als Liganden für Cu^I verwendet man in der Regel multidentale Aminderivate, wie z. B. Alkyl – oder Arylamine, sowie Pyridylderivate^{85,115}. Durch Untersuchungen des Redoxpotentials über Cyclovoltammetrie (CV) sind allerdings auch Mischdonor-Liganden mit Thioethergruppen bekannt¹³⁸. In diesem Zusammenhang stellte sich heraus, dass das Redoxpotential mit steigendem Thioetheranteil erhöht wird und damit die Aktivität des Cu^I-Komplexes herabsetzt wird. Das HSAB Prinzip nach Pearson (“Hard and Soft Acids and Bases”) liefert hierfür eine plausible

Erklärung – die weichen S-Atome stabilisieren die ebenfalls weiche Lewisäure Cu^{I} stärker, weshalb das ATRP Gleichgewicht zugunsten der inaktiven Spezies verschoben wird. Dies bedeutet einerseits eine höhere Kontrolle über die Polymerisation, andererseits aber auch längere Reaktionszeiten. Reine Thioetherliganden senken die Katalysatoraktivität sogar soweit ab, dass ihr Einsatz in der Cu-katalysierten ATRP ineffizient erscheint¹³⁹. Innerhalb der Klasse der Aminliganden sind ebenfalls einige Redoxpotentiale für entsprechende Cu-Komplexe bekannt (Tabelle 1.3)^{140,141}.

Tabelle 1.3: Redoxpotentiale einiger Cu-komplexe, bestimmt mittels Cyclovoltammetrie in Acetonitril bei Raumtemperatur, wobei die Katalysatoraktivität mit abnehmendem $E_{1/2}$ zunimmt; E_{A} : Peakpotential der Anode; E_{K} : Peakpotential der Kathode; $E_{1/2} = 1/2(E_{\text{A}} + E_{\text{K}})$, dNbpy (4,4'-Di(5-nonyl)-2,2'-bipyridin), PMDETA (N,N,N',N'',N'''-Pentamethyldiethylentriamin), Me_6TREN (Tris[2-(dimethylamino)ethyl]amin)¹⁴¹

Cu-halogenid	Ligand	E_{A} [V]	E_{K} [V]	$E_{1/2}$ [V]
CuBr	Bipyridyl	0,145	-0,075	0,035
CuCl	Bipyridyl	0,195	-0,135	0,030
CuBr	dNbpy	0,295	-0,400	-0,050
CuCl	dNbpy	0,320	-0,465	-0,070
CuBr	PMDETA	-0,005	-0,140	-0,075
CuCl	PMDETA	-0,105	-0,265	-0,185
CuBr	Me_6TREN	-0,240	-0,355	-0,300
CuCl	Me_6TREN	-0,350	-0,475	-0,413

Die Tendenz der Redoxpotentiale in Tabelle 1.3 zeigt allgemein, dass eine Zunahme der Elektronendichte der bindenden N-Atome zu einer Erhöhung des Reduktionsvermögens führt. Härtere Liganden stabilisieren demnach den Cu^{II} -Komplex besser, was in der ATRP eine Erhöhung der Polymerisationsgeschwindigkeit zur Folge hat. Deshalb bewirkt die Einführung von Donorsubstituenten oder die Erhöhung der Zähigkeit der

Liganden eine erhöhte Katalysatoraktivität. Eine Delokalisierung der Elektronendichte, wie im Falle der Bipyridylliganden, begünstigt hingegen eher die Stabilisierung des Cu^{I} – Komplexes. Unter Betrachtung des HSAB-Prinzips kann also die Auswahl der Liganden für ein gegebenes ATRP-System erleichtert und durch geeignete Modifikationen am Liganden beeinflusst werden^{85,141}.

Als Initiatoren RX für die ATRP haben sich, wie schon angedeutet, Alkylhalogenide bzw. – pseudohalogenide¹⁴² (Thiocyanate oder Thiocarbamate) bewährt. Besonders die Bromide und Chloride dieser Derivate zeichnen sich durch einen schnellen Austausch des Halogenatoms zwischen Metallkomplex und reaktiver Spezies aus und finden deshalb überwiegend Anwendung. Alkyljodide konnten nur in einigen speziellen Anwendungen, wie z. B. der Cu-katalysierten ATRP mit Acrylaten oder aber der Ru- und Re-katalysierten Polymerisation mit Styrol, überzeugen^{129,132,143}. Der schnelle Halogentransfer ist unter der Annahme, dass Abbruchreaktionen vernachlässigbar ablaufen, Voraussetzung für eine konstante Kettenträgerkonzentration und damit für eine enge Molmassenverteilung. Deshalb bewirken alle das Alkylradikal stabilisierende Faktoren, wie z. B. Mesomeriestabilisierung durch benachbarte Carbonylgruppen, eine Begünstigung der Homolyse⁸⁴. Eine Verbindungsklasse, die aufgrund dessen über eine hohe Aktivität verfügt, sind α -Halogencarbonsäurederivate. Sie eignen sich zudem noch zur Herstellung von sog. Makroinitiatoren, Makromoleküle mit einer Vielzahl von Initiatorgruppen. Durch die Umsetzung eines Makromoleküls mit einem aktivierten α -Halogencarbonsäurederivate (z. B. Carbonsäurehalogenide) können so makromolekulare Initiatoren als Ausgangsverbindung für verzweigte Copolymere (z. B. Polymerbrushes, Starpolymere) hergestellt werden¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

Die Vorteile der ATRP machen sie insbesondere für die Synthese von sog. molekularen Polymerbrushes attraktiv. Es handelt sich dabei um verzweigte, topologisch klar definierte Copolymere, die ausgehend von

einem polymeren Rückgrat durch Anpfropfen von Seitenketten synthetisiert werden können (Abbildung 1-11).

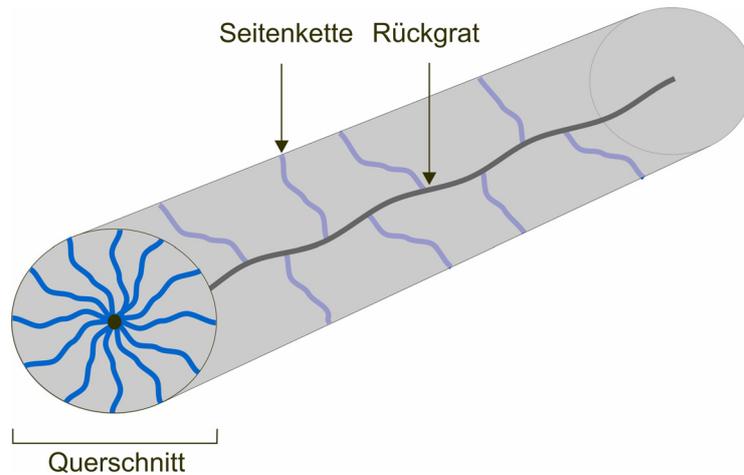


Abbildung 1-11: Zylindrische Struktur einer molekularen Polymerbrush

Die zylindrische Struktur ergibt sich durch abstoßende Wechselwirkungen der Seitenketten untereinander und mit dem Rückgrat. Erst ab einer bestimmten Pfropfungsdichte und Länge der Seitenketten erfolgt eine Streckung des Rückgrades. Eine Entknäulung der Seitenketten findet statt, wenn ihr mittlerer Fadenendenabstand größer als der mittlere Abstand zwischen den Anpfropfstellen ist. Dies wird am ehesten erreicht, wenn die Anzahl der Seitenketten dem Polymerisationsgrad des Rückgrades entspricht, mit anderen Worten, wenn jede Monomereinheit des Rückgrades genau eine Seitenkette trägt.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die Anwendung von Polyrotaxanen als Makroinitiatoren für die Metall katalysierte Atom Transfer Radikal Polymerisation (ATRP) zur Herstellung von Polymerbrushes, sog. Polyrotaxan brushes.

Im Vorfeld sollten dafür die best möglichen Ausgangsbedingungen ermittelt werden. Deshalb sollte durch Variation der PEG-Derivate und Stoppergruppen effiziente Synthesewege gefunden werden, die die Polyrotaxane in hohen Ausbeuten und hohen Belegungsgraden bereitstellen. Durch die Slippage-Methode („Schlüpfen“) mit α,ω -Bisammonium-polyethylenglykolen sollten dabei erstmals Polyrotaxane in einer zweistufigen Synthese zugänglich werden. Als Pseudostopper wurden hierzu alkylierte Ammoniumgruppen gewählt. Die Stabilität dieser Polyrotaxane sollte durch kinetische Messungen des Auf – und Abfädelprozesses mittels GPC untersucht werden, weiterhin sollte die maximal erreichbare Belegung für langkettige Polyrotaxane bestimmt werden.

Die Anwendung der ATRP sollte die Herstellung der oben genannten Polyrotaxan brushes mit klar definierter Struktur und hoher Flexibilität der Seitenketten garantieren und so den Weg in die bis dato unbekannte Thematik ebnen. Die Untersuchung der Polymerisationskinetik mittels NMR-Spektroskopie zielte dabei auf eine schnelle Optimierung der ATRP ab.

3 Diskussion der Ergebnisse

3.1 Funktionelle Polyethylenglykolderivate

Vor der eigentlichen Synthese der Pseudopolyrotaxane aus PEG und α -Cyclodextrin muss PEG endständig funktionalisiert werden, damit später eine möglichst hohe Reaktivität gegenüber den Stoppergruppen erreicht wird. Die richtige Wahl der terminalen Funktion ist dabei entscheidend für die Ausbeute und den Belegungsgrad des späteren Polyrotaxans. Folgende Gesichtspunkte müssen beachtet werden:

- Die Funktionalisierung muss möglichst quantitativ ablaufen, da eine Abtrennung zwischen nativem und funktionalisiertem PEG in den seltensten Fällen möglich ist. Als untere Grenze kann hierbei ein Substitutionsgrad von 75 % angesehen werden, bei dem statistisch gesehen die Hälfte der PEG-Moleküle vollständig, die andere Hälfte nur halb funktionalisiert sind.
- Die Reaktivität der endständigen Gruppe muss deutlich höher als die der Hydroxylgruppen des α -Cyclodextrins sein, um eine Reaktion des Stoppers mit aufgefädeltm α -Cyclodextrin zu verhindern. Eine schnelle und quantitative Umsetzung mit dem Stopper ist Voraussetzung für hohe Belegungsgrade.
- Die funktionelle Gruppe darf nicht die Löslichkeit von PEG in Wasser erniedrigen, da die Bildung der Pseudopolyrotaxane ausschließlich in Wasser durchgeführt werden kann. Dies ist besonders für kurzkettige Polyethylenglykole von Bedeutung.

Die oben aufgeführten Ansprüche an die Endgruppe konnten in der Vergangenheit nur von wenigen PEG-Derivaten erfüllt werden. In den Pionierarbeiten von Harada et. al. in den frühen 90iger Jahren wurden α,ω -Diamino-Polyethylenglykole (PEG-bisamin, PEG-BA) zur Bildung der Pseudopolyrotaxane eingesetzt und anschließend mit der Stoppergruppe

2,4-Dinitrofluorbenzol (DNFB) umgesetzt^{52,53,147}. Die Darstellung von PEG-BA gelang in einer dreistufigen Synthese nach Mutter et. al.¹⁴⁸. Zuerst wurde PEG mit Tosylchlorid zum PEG-bistosylat mit einer Ausbeute von 92 % und einem Substitutionsgrad von 90 % umgesetzt. Anschließend erfolgte die Bildung von PEG-bisphthalimid aus PEG-bistosylat und Kaliumphthalimid mit einer Ausbeute von 72 % und zuletzt daraus die Bildung von PEG-BA durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat mit 94 % Ausbeute⁵². Die letzten beiden Schritte sind unter dem Namen Gabriel-Synthese bekannt. Die Aminofunktion konnte trotz ihrer aufwendigen Synthese aufgrund ihrer hohen Reaktivität gegenüber vielen Stoppergruppen, in Gegenwart von α -Cyclodextrin, überzeugen und wurde deshalb sehr häufig eingesetzt¹⁴⁹⁻¹⁵¹. 1999 gelang Ooya et. al. eine einfachere, zweistufige Synthese von diaminoderivatisiertem PEG im Rahmen einer PEG-PPG-PEG-Triblockcopolymer-Synthese^{61,62,152}. Er setzte dabei PEG mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) zu PEG-biscarbonylimidazol und dieses anschließend mit Ethylendiamin zum PEG-BA-Derivat um. Zwei weitere viel versprechende Ausgangsderivate, die beide durch eine einstufige Reaktion erhalten werden, wurden 2003 von Beckham et. al. und 2005 von Ito/Araki et. al. vorgestellt^{54,153}. Ito und Araki gingen bei ihrer Polyrotaxansynthese von PEG-biscarbonsäure aus, welche durch Oxidation der terminalen OH-Gruppen mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-Radikal (TEMPO) in Gegenwart von Natriumbromid und Natriumhypochlorid als Cooxidanz mit einer Ausbeute von 99 % und einem Substitutionsgrad von > 98 % erhalten wurde. Mit 1-Adamantanamin als Stopper konnten allerdings nur Polyrotaxane mit 20 – 24 %iger Belegung dargestellt werden⁵⁴. Beckham setzte dagegen, das bereits aus der PEG-BA-Synthese bekannte PEG-bistosylat als reaktives Derivat ein. Die Pseudopolyrotaxane aus PEG-bistosylat wurden anschließend mit der Stoppergruppe 3,5-Dimethylphenol zu Polyrotaxanen mit hohen Belegungsgraden von bis zu 70 % umgesetzt¹⁵³. Die Vorzüge dieser Methode lagen in erster Linie darin, das PEG-bistosylat in einer einstufigen

Reaktion mit nahezu quantitativem Umsatz zugänglich war und daraus insgesamt Polyrotaxane in moderaten Ausbeuten (40 – 45 %) resultierten. Aus diesen Gründen wurde die Variante von Beckham et. al später zum Ausgangspunkt dieser Arbeit und wird daher in den folgenden Kapiteln noch näher erläutert.

Neben der Synthese neuer, an α -Cyclodextrin funktionalisierter PEG-Polyrotaxane war es Gegenstand dieser Arbeit parallel dazu auch nach neuen Darstellungsmöglichkeiten von PEG-Polyrotaxanen selbst zu suchen. Viele der bis dato bekannten Synthesen führten zu einer geringen Ausbeute an Polyrotaxan, weshalb sich eine weitere Funktionalisierung an aufgefädeltm α -Cyclodextrin als schwierig erweisen sollte. Zu diesem Zweck wurden anfangs zahlreiche PEG-Derivate hergestellt, deren Synthesen im Folgenden näher erläutert werden (Abbildung 3-1).

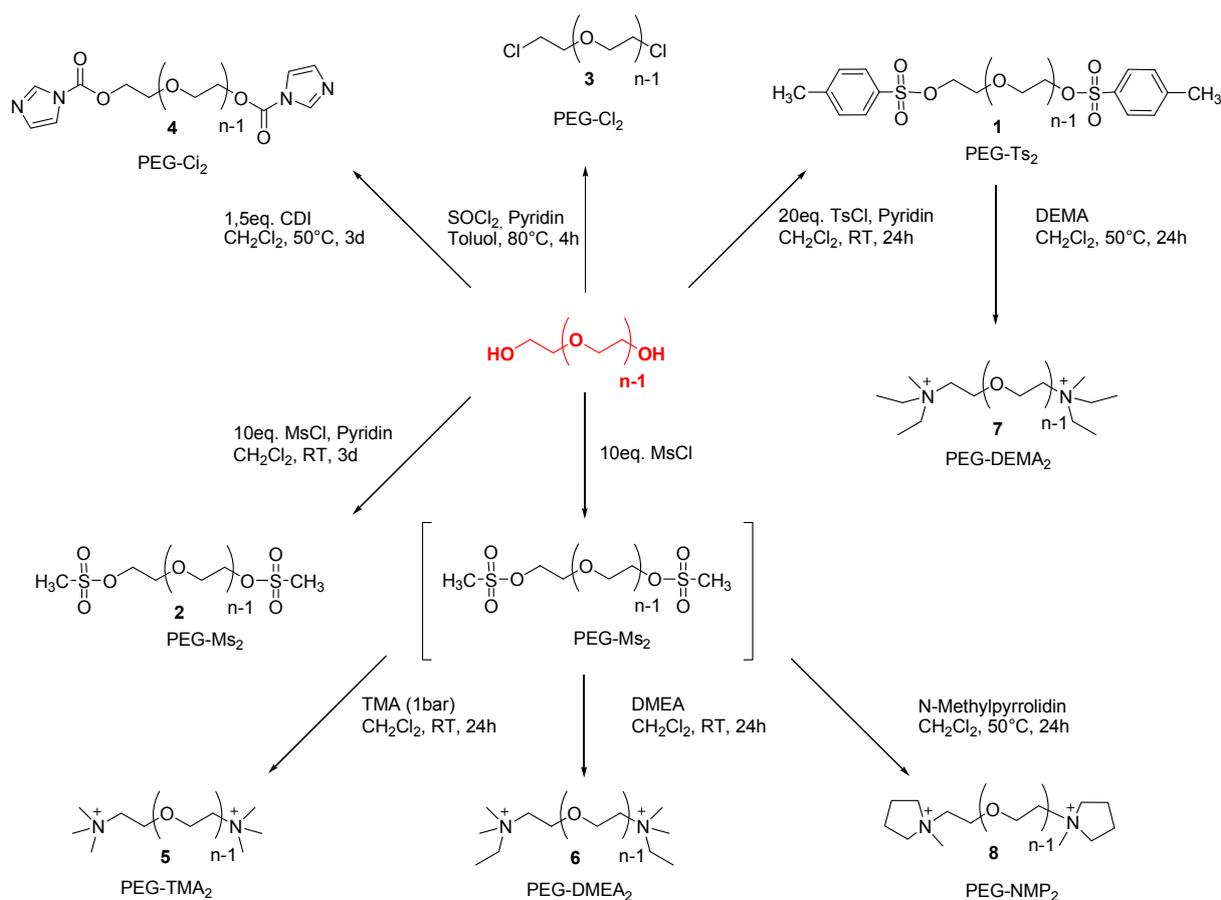


Abbildung 3-1: Übersicht der hergestellten PEG-Derivate

Gemäß Harris et. al. ist eine exakte quantitative Bestimmung der Endgruppen über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zumindest für PEG bis zu einer molaren Masse von 5 kDa möglich¹⁵⁴. Die Standardabweichung kann dabei zwischen 3 % und 6 % liegen. Bei PEG mit höheren Molmassen führt die Abnahme der Signalintensität der Endgruppen zu größeren Fehlern, sodass man generell den Substitutionsgrad nur ungefähr bestimmen kann. Dies stellt allerdings für die Bildung der Polyrotaxane kein Hindernis dar, da der DS lediglich bei mindestens 75 % liegen sollte. Die Methode von Harris et. al. gemäß:

$$\%DS = \frac{\int EG}{\int EG + \int OH} \cdot 100 \quad \text{Formel 3-1}$$

konnte nur in den Fällen angewendet werden, in denen das OH-Signal im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutlich zu erkennen war. In der Regel erfolgte die Bestimmung des Substitutionsgrades DS der Endgruppen allerdings durch Integration der Substituentensignale mit Bezug auf das PEG-Signal bei ca. 3.50 ppm. Für den Substitutionsgrad DS in Prozent gilt:

$$\%DS_n = \frac{\int EG_{ist}}{\int EG_{soll}} \cdot 100 \quad \text{Formel 3-2}$$

mit $\int EG_{soll} = \frac{2z}{4P_i} \int PEG_{ist}$ ergibt sich:

$$\%DS = \frac{4P_i \int EG_{ist}}{2z \int PEG_{ist}} \cdot 100 \quad \text{Formel 3-3}$$

wobei z der Anzahl der Protonen der Endgruppe für das entsprechende Signal und P_i dem Polymerisationsgrad des PEGs entspricht. Der Faktor $2z/4P_i$ beschreibt also das Verhältnis der Gesamtanzahl der Protonen der Endgruppen zu der des Rückgrates bei vollständiger Substitution. Abschließend wurde der Mittelwert des Substitutionsgrades über alle % DS_n gebildet.

Die in Abbildung 3-1 dargestellten PEG-Derivate können in Hinblick auf die später angewendete Strategie zur Bildung der Polyrotaxane in zwei unterschiedliche Typen unterteilt werden. Zum einen die Derivate, die nach dem Aufädeln von α -Cyclodextrin mit einer Stoppergruppe reagieren. Hierzu zählen die Verbindungen mit den Abgangsgruppen Tosylat (**1**), Mesylat (**2**) und Chlorid (**3**) sowie der Carbonylimidazolfunktion (**4**). Zum anderen die Derivate, die im Rahmen der sogenannten Slippage-Methode eingesetzt wurden. Es handelt sich hierbei um Ammoniumgruppen, die wegen ihrer Substituenten gerade noch groß genug sind um ein Auffädeln von α -Cyclodextrin bei erhöhter Temperatur zu zulassen, ein Abfädeln bei Raumtemperatur jedoch aufgrund ihrer positiven Ladung und sterischen Hinderung verhindern sollen (siehe Kapitel 3.2). Gemeint sind die Derivate PEG-TMA₂ (**5**), PEG-DMEA₂ (**6**), PEG-DEMA₂ (**7**) und PEG-NMP₂ (**8**). Analoge monomere Gäste mit diesen Endgruppen wurden 2005 zur Bildung von [2]-Rotaxanen von Baer et. al. beschrieben¹⁵⁵. Alle Endgruppen wurden über nukleophile Substitution S_N bzw. nukleophile Substitution an einer Carbonylgruppe S_{Nt} im Falle von **4** eingeführt.

Die Synthese von PEG-Ts₂ (**1**) gelang durch Umsetzung von PEG mit 20 eq. Tosylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Dichlormethan bei Raumtemperatur nach Beckham et. al.¹⁵³. Der Substitutionsgrad wurde sowohl über die Phenylsignale bei 7.46-7.48 ppm und 7.76-7.78 ppm, als auch über das Methylsignal bei 2.41 ppm mit 88 % bestimmt. Die Ausbeute betrug in den meisten Fällen ca. 85 – 90 %. Die Abtrennung von unumgesetztem Tosylchlorid gelang durch Extraktion mit Toluol. Die

Umsetzung zu PEG-Ts₂ wurde mit PEG der Molmassen 3,4 kDa, 10 kDa und 35 kDa durchgeführt und lieferte ähnliche Substitutionsgrade und Ausbeuten. Als Beispiel sei in Abbildung 3-2 ein ¹H-NMR-Spektrum für PEG-Ts₂ mit PEG 10 kDa gezeigt.

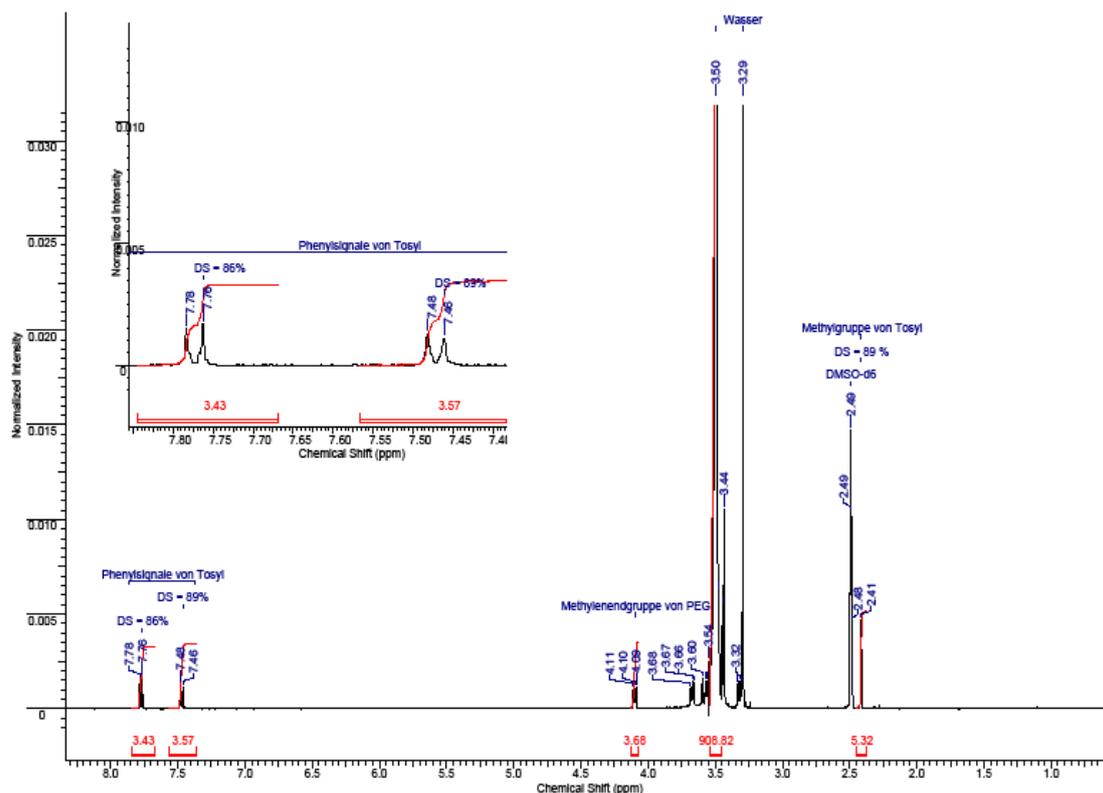


Abbildung 3-2: ¹H-NMR von PEG-Ts₂ 10 kDa in DMSO-d₆ mit einem DS von 88 %

Die Darstellung des Methansulfonats PEG-MS₂ (**2**) erfolgte analog zu **1**, allerdings wurden hier nur 10 eq. an Methansulfochlorid eingesetzt. Der Substitutionsgrad wurde über das Methylsignal der Mesylatgruppe bei 3.14 ppm mit 71 % bestimmt, die Ausbeute lag hier bei 84 %. Im Gegensatz zu **1** wurde hier überschüssiges Methansulfochlorid und andere niedermolekulare Verunreinigungen wie zum Beispiel Pyridin durch Ultrafiltration in Wasser entfernt. Die verwendete Cellulosemembran hatte eine Ausschlussgrenze von 5000 Da. Es wurden daher lediglich PEG mit den Molmassen 10 kDa und 35 kDa zur Herstellung verwendet. Um die Tauglichkeit von **2** für die

Bildung von Pseudopolyrotaxanen einschätzen zu können, wurde die Tendenz zur Hydrolyse anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren vor und nach der Ultrafiltration untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass der DS vor der Ultrafiltration sogar bei 82 %, ähnlich hoch wie bei PEG-Ts₂, lag. Die Abnahme des Substitutionsgrades von 82 % auf 71 % lässt sich daher nur durch eine Hydrolyse während der Ultrafiltration erklären. Eine Überlagerung mit nicht umgesetztem Methansulfochlorid kann ausgeschlossen werden, da die Signale der beiden Methylgruppen deutlich gegeneinander verschoben sind. Unter Berücksichtigung der bereits erwähnten Integrationsfehler kann man davon ausgehen, dass ca. 10 % der Mesylatgruppen über Nacht in Wasser hydrolysiert worden sind. Aufgrund dieser Feststellung war PEG- Ms_2 (**2**) nur noch als Ausgangsverbindung für die Synthese anderer PEG-Derivate attraktiv, für die Bildung von Pseudopolyrotaxanen jedoch uninteressant.

Zur Synthese von PEG- Cl_2 (**3**) wurde eine von Treffry et. al. publizierte Methode im Wesentlichen übernommen¹⁵⁶. Hierzu wurde PEG in Gegenwart von Pyridin mit Thionylchlorid (1,1 eq. pro OH-Gruppe) in Toluol bei 80°C erhitzt. Die Ausbeute betrug 90 %. Der Substitutionsgrad wurde über die endständigen Methylengruppen von PEG bei 3.66 – 3.70 ppm in DMSO-d_6 ermittelt und betrug 98 %. Gemäß Harris et. al. sollte darüber hinaus in DMSO-d_6 ein Triplett für die OH-Gruppe bei 4.5 ppm zu erkennen sein, was auch durch eigene NMR-Messungen für natives PEG belegt werden konnte. Das Fehlen dieses OH-Signals bei **3** deutete zusätzlich auf eine quantitative Umsetzung hin. IR-Messungen, welche deutlich eine C-Cl Schwingung und kaum noch die Schwingung der OH-Gruppe zeigten, bestätigten den hohen Substitutionsgrad. Die Bildung von **3** gelang allerdings nur für PEG mit 3,4 kDa. Für PEGs mit höheren Molmassen (10 kDa, 35 kDa) konnte kein Feststoff isoliert werden. Da später ausschließlich längerkettige Polyrotaxane hergestellt werden sollten, fand **3** keine weitere Anwendung.

Die Synthese von PEG-Ci₂ (**4**) für PEG_{3,4k} wurde nach Ooya et. al. mit 1,1'-Carbonyldiimidazol durchgeführt^{61,62}. Anfangs wurde lediglich ein Substitutionsgrad von 33 % erreicht, erst ein Wechsel des Lösungsmittels von THF auf Dichlormethan und Erhöhung der Reaktionsdauer erbrachte eine Steigerung des Substitutionsgrades auf ca. 48 % mit Ausbeuten um 91 %. Die Bestimmung erfolgte über die Signale der Carbonylimidazolgruppe bei 7.08, 7.61 und 8.32 ppm, sowie über die beiden endständigen Methylengruppen der PEG-Kette bei 4.25 und 4.57 ppm in Methanol-d₄. Eine erneute Steigerung des Substitutionsgrades in einen Bereich, der eine weitere Umsetzung gerechtfertigt hätte, konnte weder durch Erhöhung der Reaktionsdauer noch durch Konzentrationserhöhung von CDI erzielt werden (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Übersicht der Ergebnisse für die Darstellung von PEG-Ci₂

Molmasse PEG [Da]	Äquivalente CDI	Solvent	Tempera- tur [°C]	Reaktions- dauer	Ausbeute und (DS)
3400	10	THF	50	1d	40 % (33%)
3400	10	THF	70	3d	65% (27%)
3400	10	CH ₂ Cl ₂	reflux	1d	91% (k.U.)
3400	1,5	CH ₂ Cl ₂	reflux	3d	91% (47%)
3400	10	CH ₂ Cl ₂	reflux	3d	90% (48%)

In THF konnte zwar durch Erhöhung der Temperatur und der Reaktionsdauer eine Ausbeutesteigerung, nicht aber eine Steigerung des Substitutionsgrades, erreicht werden. Der Unterschied zwischen 33 % und 27 % liegt hier wiederum im Fehlerbereich der Analysemethode, sodass er als unverändert angesehen werden kann. In Dichlormethan gelang es durch Erhöhung der Reaktionsdauer den Substitutionsgrad bis auf 47 – 48 % zu steigern, die Erhöhung der Äquivalentmenge an CDI führte zu keiner

merklichen Verbesserung. Da eine analoge Umsetzung mit PEG_{10k} erfolglos blieb, wurde PEG-Ci₂ nicht weiter zu Pseudopolyrotaxanen umgesetzt.

Die Bisammoniumderivate **5**, **6** und **8** konnte mit einer neu entwickelten Methode über in situ gebildetes PEG-MS₂ hergestellt werden. Im Fall von PEG-TMA₂ (**5**) wurde gasförmiges N,N,N-Trimethylamin (TMA) mit einem Überdruck von 1 bar in Gegenwart von 10 eq. MsCl mit PEG umgesetzt. TMA diente hier auch als Base, die zum Abfangen der durch die in situ Bildung von PEG-MS₂ gebildeten HCl benötigt wird. Überschüssiges TMA bzw. Ammoniumchlorid konnte durch Umfällen in Diethylether und Ultrafiltration in Wasser (Ausschlussgrenze 5000 Da) vollständig abgetrennt werden. Die Integration des Methylsignals bei 3.41 ppm ergab einen Substitutionsgrad von 90 % mit einer Ausbeute nach Ultrafiltration von 70 % (Abbildung 3-3). **5** wurde mit PEG der Molmassen 10 kDa und 35 kDa hergestellt.

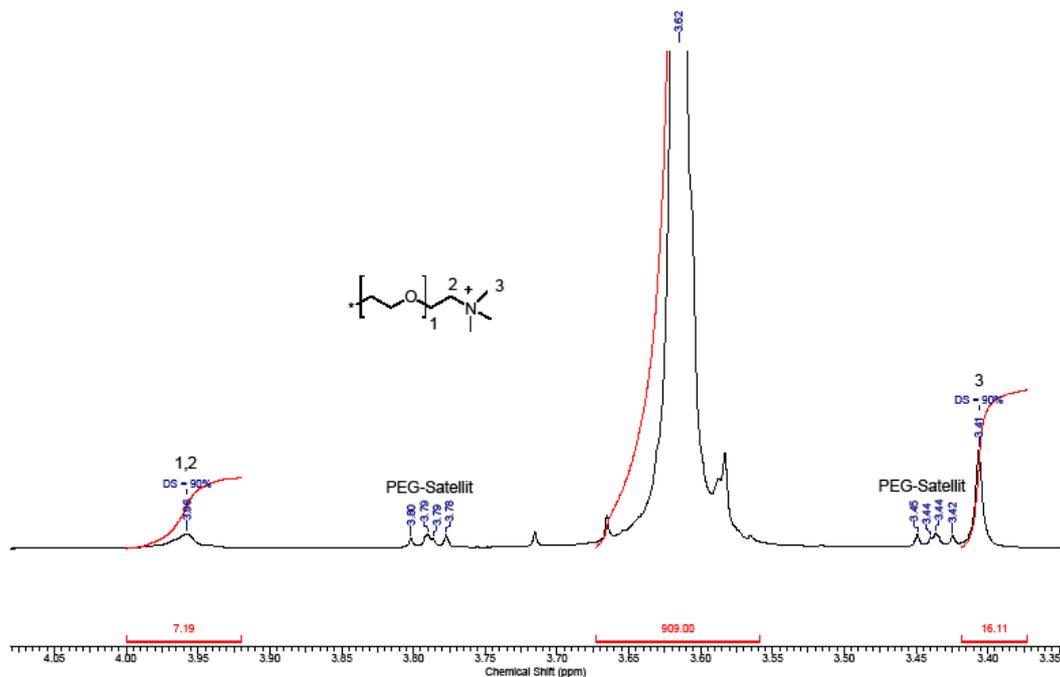


Abbildung 3-3: ¹H-NMR von PEG-TMA₂ (**5**) 10 kDa in CDCl₃ mit einem DS von 90 %

PEG-DMEA₂ (**6**) wurde wie **5** in Lösung, aus PEG und 10 eq. MsCl in Dichlormethan mit 60 – 65 %Vol an N,N,N-Dimethylethylamin (DMEA) hergestellt. Auch in diesem Fall diente der Reaktant gleichzeitig als Base zur Neutralisierung von HCl. Die Isolierung von **6** gelang durch mehrfaches Umfällen in Diethylether. Zur Bestimmung des Substitutionsgrads wurde das Triplett bei 1.33 – 1.37 ppm für die Methylgruppe des Ethylrests und das Singulett bei 3.29 ppm für die beiden Methylreste herangezogen. Das Methylensignal des Ethylrests hingegen ist nicht eindeutig lokalisierbar, es liegt entweder bei 3,86 ppm oder 3,93 ppm. Der Substitutionsgrad lag gemittelt bei 96 %, die Ausbeute bei 70-75 % (Abbildung 3-4). PEG-DMEA₂ wurde für die Molmassen 10 kDa und 35 kDa hergestellt.

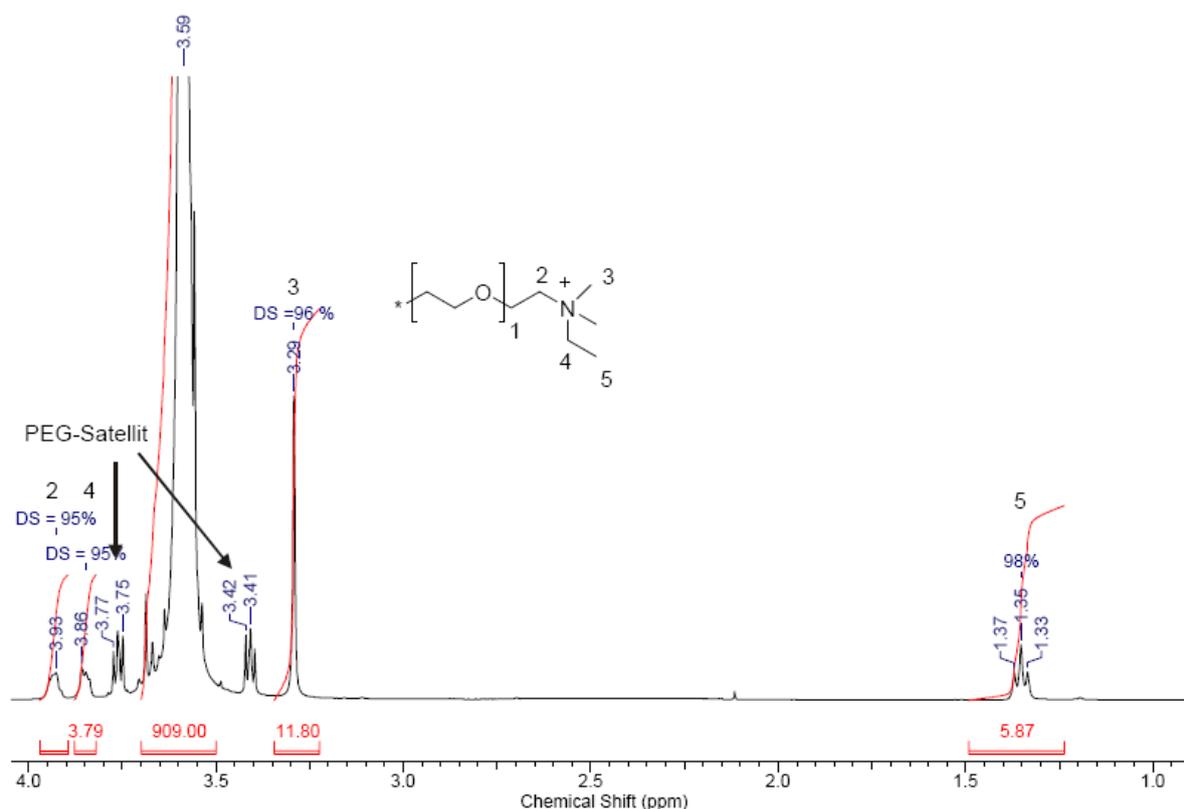


Abbildung 3-4: ¹H-NMR von PEG-DMEA₂ (**4**) 10 kDa in CDCl₃ mit einem mittleren DS von 96 %

Die oben beschriebene Methode zur Darstellung von **5** und **6** mit PEG-MS₂ als Zwischenstufe wurde auch zur Synthese von PEG-NMP₂ (**8**) aus PEG_{10k} angewendet, mit der Ausnahme, dass die Umsetzung mit

N-Methylpyrrolidin bei 50°C durchgeführt wurde. Die zur Bestimmung des Substitutionsgrades herangezogenen Signale bei 3.03 ppm für die Methylgruppe und 2.08 und 3.84 ppm für den Pyrrolidinrest lieferten einen mittleren DS von 76 % (Abbildung 3-5). Die Isolierung des Produkts wurde auch hier durch Umfällung in Diethylether und Ultrafiltration in Wasser erreicht, lieferte allerdings lediglich 10 % Ausbeute. Auch in weiteren Versuchen konnte die Ausbeute nicht erhöht werden, sodass PEG-NMP₂ (**8**) zur Darstellung von Polyrotaxanen nicht eingesetzt werden konnte.

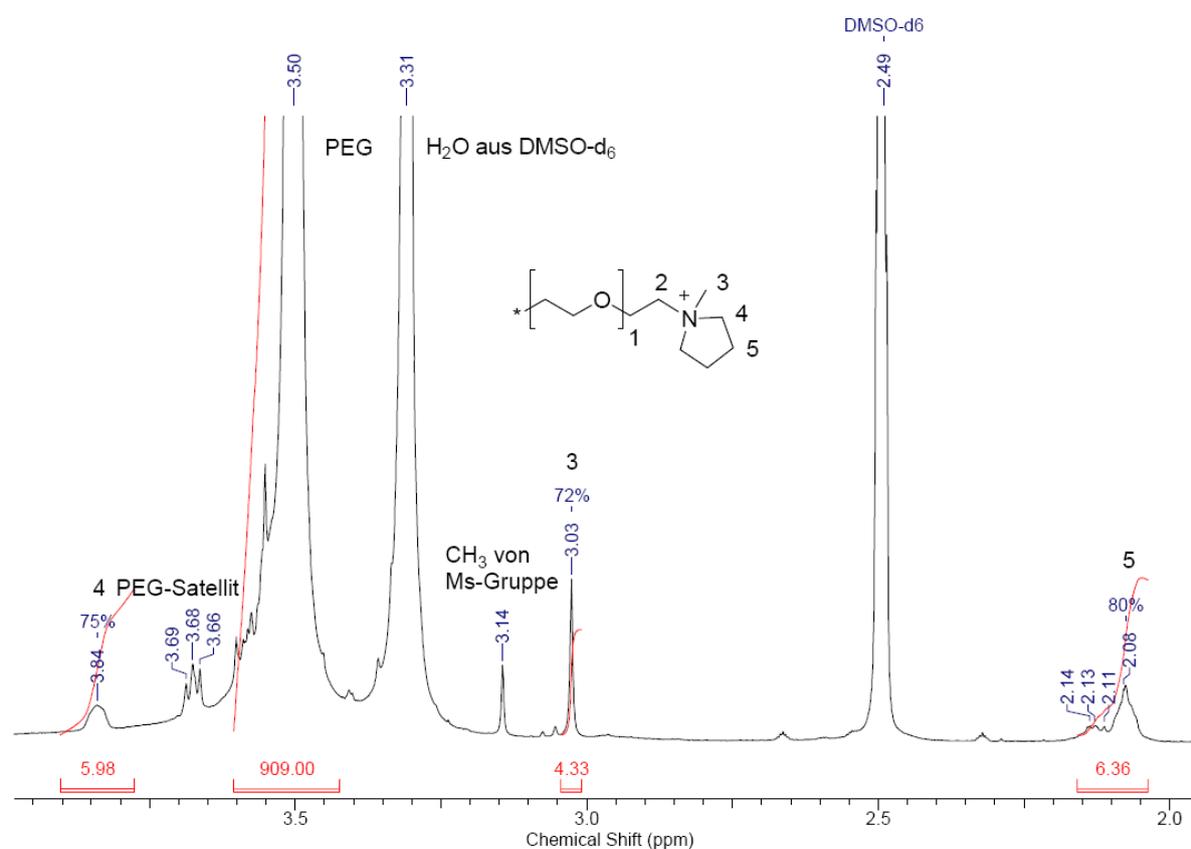


Abbildung 3-5: ¹H-NMR von PEG-NMP₂ (**8**) 10 kDa in DMSO-d₆ mit einem DS von 76 %

Eine analoge Darstellung von PEG-DEMA₂ (**7**) über eine Substitution von N,N,N-Diethylmethylamin (DEMA) mit in situ gebildetem PEG-Ms₂ führte bei **7** lediglich zu einem Substitutionsgrad von 33 %. Um die Auswirkung auf den DS bei höherer Temperatur zu untersuchen, wurde auf DMSO als

Lösungsmittel gewechselt. Hier wurde lediglich ein Substitutionsgrad von 18 % erreicht. Eine Umsatzsteigerung durch Reaktion in Substanz blieb aufgrund der geringen Löslichkeit von PEG in DMEA ebenfalls aus. Erst durch die Verwendung von PEG-Ts₂ (**1**) in Dichlormethan mit 65 %Vol DEMA konnte der DS auf 49 % erhöht werden. Die Ermittlung des Substitutionsgrades erfolgte dabei über die Signale im ¹H-NMR-Spektrum bei 1.18 – 1.22 ppm für die Methylgruppe der Ethylreste und bei 3.33 ppm für den Methylrest. Eine Erhöhung der Reaktionsdauer und der Konzentration an DEMA auf 80 %Vol brachte keine weitere Verbesserung. Die Ausbeuten lagen bei allen Umsetzungen je nach Verlust während der Ultrafiltration zwischen 45 % und 51 % (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Übersicht über die Ergebnisse für die Darstellung von PEG-DEMA₂

PEG/Derivat	%Vol DEMA	Solvent	Tempera- tur [°C]	Reaktions- dauer	Ausbeute (DS)
PEG (10 kDa)	65	CH ₂ Cl ₂	reflux	1d	46% (33%)
PEG (10 kDa)	65	DMSO	70	3d	50% (18%)
PEG (10 kDa)	100	----	70	3d	64% (k.U.)
PEG-Ts ₂ (10 kDa)	65	CH ₂ Cl ₂	reflux	1d	51% (49%)
PEG-Ts ₂ (10 kDa)	80	CH ₂ Cl ₂	reflux	3d	50% (43%)

Die erhaltenen Ergebnisse und die Tatsache, dass das nächst höhere Homologe Triethylamin häufig als wenig nukleophile Base aufgrund der sterischen Hinderung des N – Atoms eingesetzt wird, machten deutlich, dass mit einer Erhöhung des Substitutionsgrades nicht zu rechnen und somit PEG-DEMA₂ (**7**) als Ausgangsverbindung von Pseudopolyrotaxanen ungeeignet ist.

Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeiten konnten einige PEG-Derivate synthetisiert werden, die prinzipiell für die Darstellung von Polyrotaxanen aufgrund genügend hoher Ausbeuten und Substitutionsgrade geeignet sind. In der Reihe der Derivate, deren Funktionalität später im Rahmen einer Rotaxanierung einer Stoppergruppe weichen muss, war PEG-Ts₂ (**1**) der geeignetste Kandidat. Eine Ausbeute um 80 % mit einem Substitutionsgrad um 90 % schien ein guter Ausgangspunkt zu sein, um auch später die gewünschten Polyrotaxan brushes in moderaten Ausbeuten zu erhalten. Die übrigen Derivate PEG-Ms₂ (**2**), PEG-Cl₂ (**3**), und PEG-Ci₂ (**4**) konnten wegen unterschiedlicher Faktoren nicht überzeugen. PEG-Ms₂ konnte zwar mit einem hohen Substitutionsgrad von 80 % synthetisiert werden, ist wegen seiner Hydrolyseneigung zur Darstellung der Pseudopolyrotaxane allerdings ungeeignet. PEG-Cl₂ konnte aus unerklärlichen Gründen nur für PEG der Molmasse 3,4 kDa erfolgreich dargestellt werden, später sollten aber Polyrotaxane mit PEG höherer Molmasse hergestellt werden. Bei PEG-Ci₂ wurde schon für PEG 3,4 kDa lediglich ein Substitutionsgrad von 49 % erreicht und deshalb nicht weiter untersucht.

Bei den ammoniumfunktionalisierten PEGs entschied man sich nur für PEG-TMA₂ (**5**) und PEG-DMEA₂ (**6**) mit Substitutionsgraden über 90 %, um bei den nachfolgenden Kinetikmessungen ein Abfädeln wegen fehlenden Pseudostoppnern auszuschließen. PEG-DEMA₂ (**7**) und PEG-NMP₂ (**8**) fanden wegen einem niedrigen Substitutionsgrad von 49 % für **7** und einer geringen Ausbeute von 10 % für **8** keine weitere Anwendung. Nachfolgende Tabelle 3.3 gibt einen zusammenfassenden Überblick der hergestellten PEG-Derivate.

Tabelle 3.3: Übersicht der hergestellten PEG-Derivate

PEG-Derivat	Derivatnr.	Molmasse [kDa]	Ausbeute [%]	Substitutionsgrad [%]
PEG-Ts ₂	1	3,4; 10; 35	80	88
PEG-Ms ₂	2	10; 35	85	70-80
PEG-Cl ₂	3	3,4	90	98
PEG-Ci ₂	4	3,4	91	48
PEG-TMA ₂	5	10; 35	70	90
PEG-DMEA ₂	6	10; 35	70-75	95
PEG-DEMA ₂	7	10	51	49
PEG-NMP ₂	8	10	10	76

Die rot dargestellten Ziffern in Tabelle 3.3 geben die Parameter an, die, um eine Darstellung von Polyrotaxanen zu rechtfertigen, nicht ausreichend erfüllt worden sind. Lediglich **1**, **5** und **6** wurden zur Herstellung von Pseudopolyrotaxanen weiter umgesetzt.

3.2 Bildung von Pseudopolyrotaxanen aus funktionellem PEG und Cyclodextrin

Neben Kronenether, die häufig von Gibson^{9,157-162} und Stoddart¹⁶³ zur Bildung von Polyrotaxanen verwendet wurden, sind Cyclodextrine als Wirte in der Literatur am stärksten vertreten⁸³. Während die Komplexierungseigenschaft der Kronenether auf Wasserstoffbrückenbindung, Charge-Transfer oder π - π -Wechselwirkungen beruht, bestimmen im Fall der Cyclodextrine meist hydrophobe und van der Waals Wechselwirkungen die Komplexierung. Die ersten Cyclodextrin Pseudopolyrotaxane wurden 1990 von Harada et. al. mit PEG und PPG veröffentlicht^{41,42}. Kurz darauf folgten Publikationen von Wenz et. al. mit Polyiminooligomethylenen^{1,80}. Neben der Entwicklung synthetischer Methoden und der Aufklärung der dynamischen Prozesse steht zurzeit die Funktionalisierung der aufgefädelten Cyclodextrine im Mittelpunkt^{164,165}.

Die Bildung von CD-Pseudopolyrotaxanen mit PEG erfolgt meist nach der Methode von Harada durch Vereinigung zweier wässriger gesättigter Lösungen der beiden Komponenten^{41,53}; es sind allerdings auch Darstellungen in Substanz bekannt. Während PEG und α -Cyclodextrin beide in Wasser löslich sind, bildet die Einschlussverbindung sehr schnell Aggregate, die sich durch eine aufkommende Trübung bemerkbar machen. Baglioni et. al. machten sich diese Erscheinung zu nutze und konnten anhand von Lichtstreuungsmessungen ein relativ überschaubares 5-Schritte Modell für den Auffädelprozess ableiten¹³. Das Modell orientiert sich dabei an der Zeit bis zur ersten messbaren Trübung (t_{th}) bei Variation von Lösungsmittel, Temperatur und Konzentration (Abbildung 3-6).

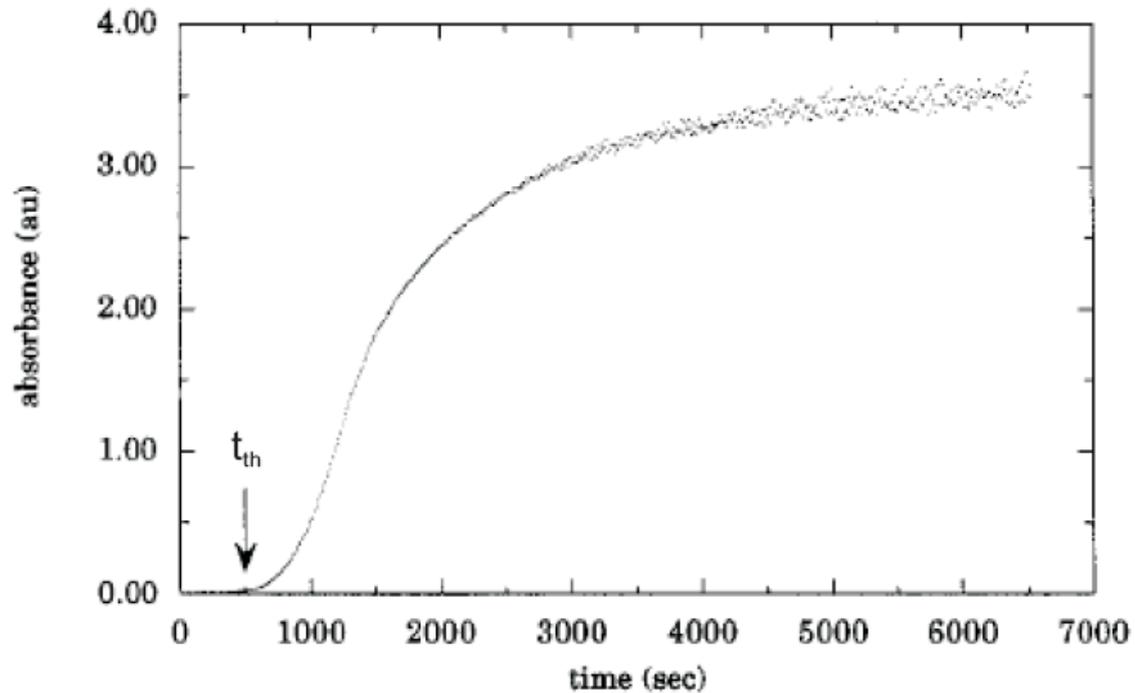


Abbildung 3-6: Absorptionskurve für die Komplexbildung von PEG 3,4 kDa durch α -CD nach Baglioni; t_{th} = Zeit, bis zur ersten messbaren Änderung der Absorption¹³

Die Lichtstreuungsmessungen wurden mit einem UV-Vis Spektrometer in vier unterschiedlichen Lösungsmitteln, Wasser D_2O , H_2O/D_2O 1:1 und einer 0,1 M Harnstofflösung im Temperaturbereich von 283 – 313K durchgeführt. Baglioni postulierte, dass der gesamte Auffädelprozess innerhalb der Zeit t_{th} stattfinden muss, da für $t > t_{th}$ eine schnelle Zunahme der Absorption als Ergebnis von Rayleighstreuung durch Aggregation von Pseudopolyrotaxanen auftritt. Somit ist t_{th} ein Maß für die Auffädelperiode und deshalb abhängig von den Konzentrationen der Komponenten, von der Temperatur und von der Polarität bzw. von der Stärke der Wasserstoffbrücken des Lösungsmittels. Alles in allem zeigte sich, dass t_{th} mit zunehmender Konzentration und zunehmender Stärke der Wasserstoffbrücken abnimmt, mit zunehmender Temperatur hingegen zunimmt. Im Einklang mit diesen Ergebnissen wurde schließlich folgendes Modell abgeleitet.

Die Anfangsphase, direkt nach Lösen der Komponenten, wird überwiegend von Diffusionsprozessen bestimmt (Schritt 1), es findet eine Vororientierung der Komponenten statt, welche schließlich das Einfädeln des Kettenendes in die Kavität von Cyclodextrin einleitet (Schritt 2). Hierbei stellte sich heraus, dass die Diffusion offenbar nicht wesentlich an der Kinetik des Auffädelns beteiligt ist, da sonst mit einer Abnahme von t_{th} mit zunehmender Temperatur zu rechnen wäre. Das Einfädeln (Schritt 2) hingegen wird durch geringere Temperaturen und höhere Konzentrationen begünstigt, da diese Phase überwiegend von anziehenden Wechselwirkungen der Komponenten untereinander bestimmt wird. Um eine Mehrfachbelegung des PEG mit Cyclodextrinen zu erreichen, müssen die Ringe nach dem Einfädeln entlang der Kette Richtung Mitte gleiten (Schritt 3). Damit setzt allmählich die Entknäulung der Polymerkette ein, welche wiederum bei geringerer Temperatur und Wasserstoffbrücken des Lösungsmittels begünstigt wird. Mit zunehmender Belegung der Polymerkette steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die am Kettenende befindlichen Ringe abfädeln (Schritt 4), besonders wenn eine erhöhte Mobilität, bedingt durch höhere Temperaturen und schwächere Wasserstoffbrücken des Lösungsmittel, vorliegt. Das Ende des Prozesses wird durch Aggregation und Niederschlagsbildung eingeleitet (Schritt 5) (Abbildung 3-7).

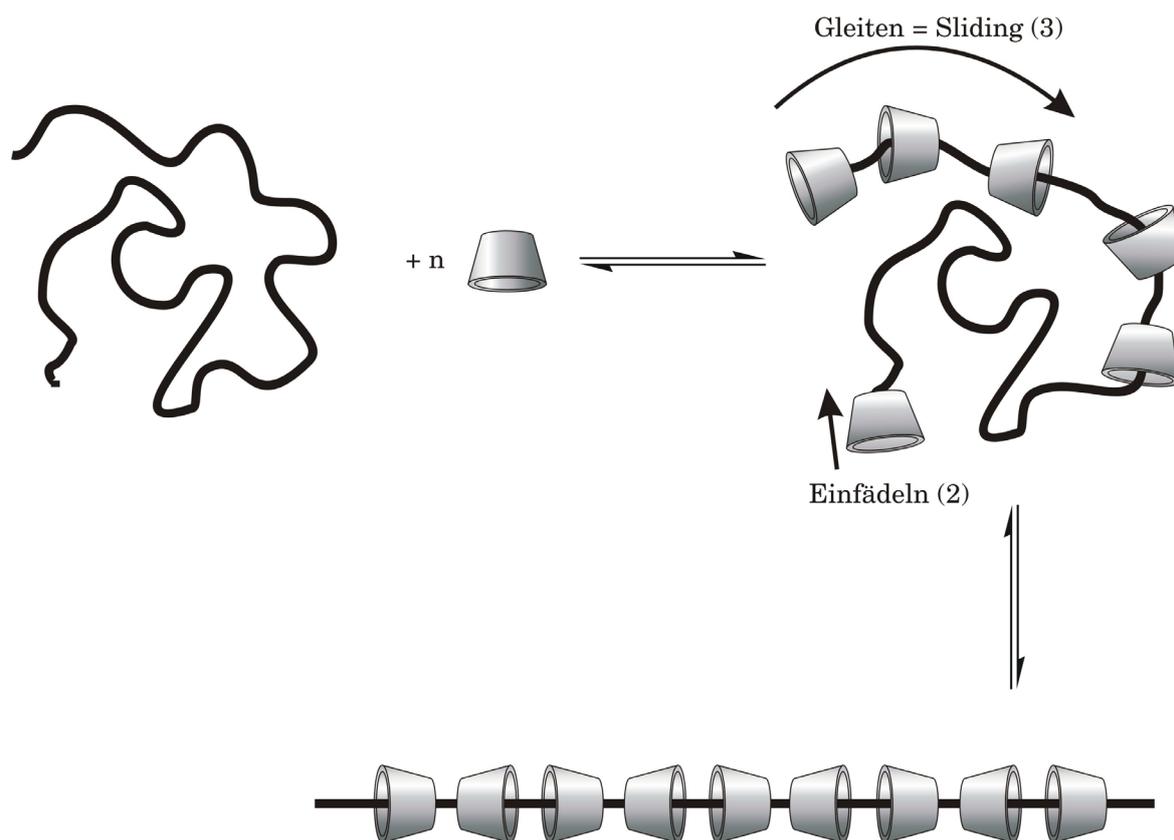


Abbildung 3-7: Schematische Darstellung des Auffädels

Unter Anwendung der Eyring Theorie gelang es Baglioni darüberhinaus die freien Aktivierungsenthalpien des Übergangszustandes ΔG^\ddagger als Maß für die Stabilität der Einschlußverbindungen in den verwendeten Lösungsmitteln aus t_{th} zu errechnen^{13,44,45}. Die Werte bestätigen die im Modell postulierten Einflüsse der Wasserstoffbrücken und zeigen aufgrund ihres negativen Vorzeichens, dass es sich beim Auffädeln um einen spontanen Prozess handelt (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4 ΔG^\ddagger -Werte für den Auffädelprozess von α -CD auf PEG 3,4 kDa in unterschiedlichen Lösungsmitteln nach Baglioni¹³

Lösungsmittel	ΔG^\ddagger (kJ/mol)
0,1 M Harnstoff	$-39,1 \pm 3,2$
H ₂ O	$-50,9 \pm 4,1$
H ₂ O/D ₂ O	$-57,4 \pm 3,6$
D ₂ O	$-65,1 \pm 3,4$

Baglioni postuliert später eine Voranordnung von CD zu kanalartigen Aggregaten im Medium, sog. „Poly-CD“⁴⁵. Aufbauend auf dieser Behauptung erweiterte er sein Modell durch die Vorstellung, dass der Einfädelp Prozess erleichtert wird, da nachfolgende Cyclodextrine bereits zum Kettenende dirigiert werden⁴⁵.

Das Modell von Baglioni beschreibt eher die Situation für die von ihm verwendeten, kurzkettigen PEGs. Für langkettige PEGs kann davon ausgegangen werden, dass die Aggregation der Pseudopolyrotaxane, begünstigt durch Wasserstoffbrücken zwischen Cyclodextrinmolekülen, nicht erst bei einer vollständigen Belegung der PEG-Kette einsetzt.

Auf die Frage nach dem Einfluß kooperativer Wechselwirkungen zwischen Cyclodextrinen über Wasserstoffbrücken wurde in statistischen Modellbetrachtungen durch computergestützten Simulationsverfahren eingegangen^{79,166}. Ausgehend von einem Gittermodell wird die Polymerkette dabei in regelmäßige Segmente, sog. Bindungsstellen, unterteilt, die aufgrund ihrer Größe in der Lage sind genau ein Cyclodextrinmolekül zu beherbergen. Für PEG entspricht eine Bindungsstelle ungefähr zwei Monomereinheiten. Während einer Simulation werden nun die einzelnen Beiträge jeder Bindungsstelle berücksichtigt und zwischen besetzten und unbesetzten Bindungsstellen unterschieden. Horský et. al. verwendete darüberhinaus Kupplungsparameter, um Wechselwirkungen mit benachbarten, besetzten Bindungsstellen zu berücksichtigen¹⁶⁶. Er beachtete ebenfalls die Ausrichtung der asymmetrischen Makrocyclen und die schlechtere Zugänglichkeit von Bindungsstellen, welche erst durch Migration erreicht werden können. Okumura et. al. stellte im selben Jahr eine thermodynamische Betrachtung auf. Er berücksichtigte dabei freie Bindungsstellen über Konformationsentropie, besetzte Stellen über Einschlussenthalpie und benachbarte, besetzte Bindungsstellen über eine Wechselwirkungsenthalpie⁷⁹. Beide Ansätze lieferten eine genauere Übereinstimmung mit experimentellen Befunden, wenn kooperative

Wechselwirkungen zwischen benachbarten Cyclodextrinen angenommen wurden. Man muss also davon ausgehen, dass Wasserstoffbrücken zwischen Cyclodextrinen den gesamten Auffädelprozess bestimmen und einen wesentlichen Einfluss auf die Belegung der Polymerkette haben. Schon der Einfädelvorgang wird durch die Bildung von Aggregaten erleichtert⁴⁵. Diese Aggregation bleibt nach der Komplexierung weiterhin erhalten. Okumura et. al. konnten einige Jahre später durch Streuungsexperimente von Polyrotaxanlösungen in NaOH und DMSO zeigen, dass die Mobilität der aufgefädelten Cyclodextrine in DMSO aufgrund der Wasserstoffbrücken innerhalb eines Polyrotaxanmoleküls geringer ist als in NaOH¹⁶⁷. Darüberhinaus sind in Wasser kooperative Wechselwirkungen auch zwischen Cyclodextrinen verschiedener Polyrotaxanmoleküle wirksam, weshalb die Bildung von Polyrotaxanagglomeraten begünstigt und die Löslichkeit verringert wird (Abbildung 3-8). Besonders für langkettige PEGs sind daher hohe Belegungsgrade unwahrscheinlich, da die Bildung von Cyclodextrindomänen bereits bei einer Teilbelegung der Polymerkette einsetzt und die Niederschlagsbildung beschleunigt.

Kooperative Wechselwirkungen
der α -CD's am Kettenende
als Triebkraft der Komplexierung

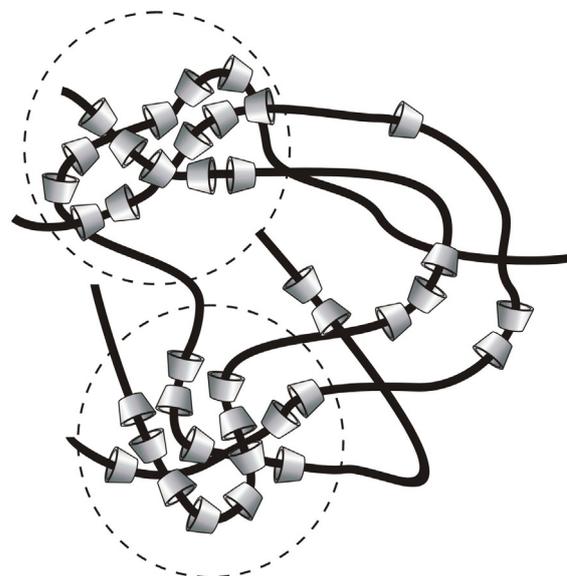
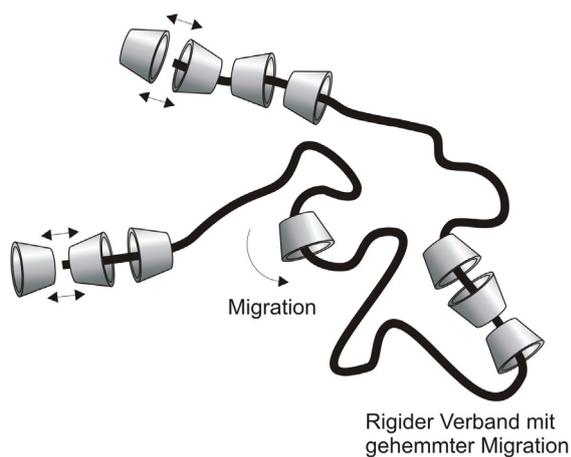


Abbildung 3-8: Polyrotaxanstrukturen unter Berücksichtigung kooperativer Wechselwirkungen; innerhalb einer Polymerkette (links); zwischen unterschiedlichen Polyrotaxanen mit Domainenbildung (rechts)

Diese Vorstellung wurde durch Publikationen chemisch vernetzter PEG-Polyrotaxane, sog. Sliding Gels, bestätigt, in denen neben den chemischen Vernetzungspunkten auch eine Vielzahl physikalischer Vernetzungspunkte postuliert wurden¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die Auffädeldkinetik nimmt, ist durch die Endgruppe des PEG gegeben. Erst 2006 wurden diesbezüglich Untersuchungen von Xue et. al. mit unterschiedlichen PEG-Derivaten der Molmassen 2 kDa und 6 kDa mit Carboxymethyl-, Succinimid- und Carbonsäureester-Funktionalitäten mit verschiedenen Kettenlängen (C₁, C₂, C₅, C₁₅) angestellt¹⁷⁰. Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigte, dass die Einführung der Endgruppe in die Kavität für PEG mit niedrigen Molmassen geschwindigkeitsbestimmend ist und auch für PEG mit höheren Molmassen einen entscheidenden Beitrag zur Kinetik leistet. Mit steigender Hydrophobie der Esterendgruppen (C₁ bis C₁₅) wurde das Eindringen der Kette in die Kavität stark beschleunigt. Ein Vergleich zwischen nativem, Carboxymethyl- und Succinimid-funktionalisiertem PEG hingegen zeigte, dass die Auffädeldgeschwindigkeit mit zunehmendem sterischen Anspruch der Endgruppe abnimmt. Der Einfluss auf das Gleichgewicht und somit auf das Endprodukt war allerdings in beiden Versuchsreihen eher gering, außer bei sehr schnellen Prozessen. Mit anderen Worten, die Endgruppe bestimmt die Kinetik des Auffädels sehr stark, hat allerdings kaum Auswirkungen auf die thermodynamische Stabilität der Einschlussverbindung.

Daneben übt auch die Molmasse des verwendeten PEG Einfluss auf den Auffädeldprozess aus. Harada konnte zeigen, dass niedrige Molmassen unter 1000 Da schlecht von α -Cyclodextrin komplexiert werden, weil die Hydrophilie der Hydroxylgruppen überwiegt⁴¹. Die Komplexierungsgeschwindigkeit findet aber schon bei 1000 Da ihr Maximum und nimmt danach erneut ab, da die Migration der Ringe entlang der Kette einen immer größeren Anteil zum Prozess beiträgt und damit auch zunehmend die Geschwindigkeit bestimmt.

Neben der von Baglioni verwendeten Trübungsmessung durch Rayleigh-Streuung wurden im Laufe der Jahre weitere Untersuchungsmethoden für den Nachweis der Komplexierung eingeführt, darunter Atomic Force Microscopy (AFM), NMR-Spektroskopie speziell Festkörper-NMR und andere 2D-Methoden, IR, Scanning Tunnel Microscopy (STM) und weitere Festkörperuntersuchungen wie Röntgenstrukturanalyse⁴⁴.

3.2.1 Pseudopolyrotaxane aus α,ω -Bisammonium-PEG

Die Stabilität der Pseudopolyrotaxane, die im Rahmen der Slippage-Methode mit den α,ω -Bisammoniumpolyethylenglykolen **5** und **6** hergestellt wurden, beruht auf einer kinetischen Hemmung des Abfädelprozesses bei Raumtemperatur. „Slippage“, zu Deutsch „Gleiten“ oder „Schlüpfen“ beschreibt das Passieren der sog. Pseudostopper, die aufgrund ihrer Größe ein Auffädeln von α -CD bei erhöhter Temperatur gerade noch zulassen. Ähnlich wie bereits bei Poly(bola-amphiphilen) und Bola-amphiphilen mit quaternären Ammoniumgruppen soll die, aufgrund der Ladung hervorgerufene, starke Hydrophilie und die sterische Hinderung das Abfädeln bei Raumtemperatur jedoch verlangsamen, sodass das Pseudopolyrotaxan über einen gewissen Zeitraum stabil bleibt. Die sterische Hinderung wird verstärkt durch den Aufbau einer Solvathülle im wässrigen Medium. Es ist deshalb möglich, dass die erwünschte Hemmung in anderen polaren Lösungsmitteln, wie z. B. DMSO nicht oder nur sehr schwach auftritt. Der für Poly(bola-amphiphile) entwickelte Auffädelmechanismus kann auch auf die Einschlußverbindungen der α,ω -Bisammoniumpolyethylenglykole übertragen werden^{18,81}. Man geht dabei davon aus, dass ein Cyclodextrinmolekül beim Passieren einer geladenen Gruppe eine Dissoziationsbarriere $\Delta G^{\neq}_{\text{diss}}$ überwinden muss und dass die dafür nötige Energie meist nicht ausreichend zur Verfügung steht, wodurch der Einsatz von Stoppergruppen in diesen Fällen überflüssig wird. Eine Energiebarriere $\Delta G^{\neq}_{\text{diss}} = 50RT$ verlangsamt das Abfädeln so stark, dass

man in diesem Zusammenhang sogar von Polyrotaxanen sprechen könnte¹⁸. α,ω -Bisammoniumpolyethylenglykole können wegen ihrer Verwandtschaft mit Bola-amphiphilen und Poly(bola-amphiphilen) auch als Bolapolymere bezeichnet werden.

Die Verwendung von Trimethylamin (TMA) und Dimethylethylamin (DMEA) zur Herstellung von Bolapolymere wurde durch eine Arbeit von Baer et. al. angeregt¹⁵⁵. Er stellte [2]-Semi-Rotaxane aus α -CD und n-Dekan mit zwei unterschiedlichen kationischen Stoppergruppen auf beiden Seiten her, wobei eine Seite mit TMA bzw. DMEA abgestoppt wurde. Die Kinetiken wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie in Wasser bei 25°C bestimmt. Nachfolgende Tabelle 3.5 gibt die von ihm ermittelten Geschwindigkeitskonstanten und daraus errechneten Halbwertszeiten an.

Tabelle 3.5: Geschwindigkeitskonstanten für Auffädel - (k_1) und Abfädelprozess (k_{-1}) und errechnete Halbwertszeit $t_{1/2}$ des Abfädelprozesses in Wasser bei 25°C nach Baer et. al.¹⁵⁵; R = 3,5-Dimethylpyridinium, R' = Quinuclidinium

[2]-Semirotaxan	k_1 [l mol ⁻¹ h ⁻¹]	k_{-1} [h ⁻¹]	$t_{1/2}$
R(CH ₂) ₁₀ -TMA	1,32·10 ²	3,11·10 ⁻¹	2,2 h
R'(CH ₂) ₁₀ -TMA	1,42·10 ²	2,46·10 ⁻¹	2,8 h
R(CH ₂) ₁₀ -DMEA	6,08	0,92·10 ⁻²	75,3 h
R'(CH ₂) ₁₀ -DMEA	9,04	1,45·10 ⁻²	47,8 h
TMA-(CH ₂) ₁₀ -TMA	5,90·10 ²	3,74·10 ⁻¹	1,8 h
DMEA-(CH ₂) ₁₀ -DMEA	20,99	1,94·10 ⁻²	35,7 h

Besonders die in Tabelle 3.5 angegebenen Halbwertszeiten für die symmetrischen [2]-Rotaxane TMA-(CH₂)₁₀-TMA und DMEA-(CH₂)₁₀-DMEA können hier als Vergleich herangezogen werden.

Kinetik der Auf- und Abfädelprozesse

Um den langsamen Abfädelprozess von α -CD und seinen Derivaten auf α,ω -Bisammoniumpolyethylenglykolen zu verfolgen, wurden Untersuchungen mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) durchgeführt. Eine Bestimmung über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte nicht durchgeführt werden, da die Signale von freiem und aufgefädelttem Cyclodextrin für eine quantitative Analyse nicht ausreichend separiert werden.

GPC wird auch Größenausschluß-Chromatographie (engl. Size-Exclusion-Chromatographie, SEC) genannt. Mit ihrer Hilfe ist es möglich je nach Detektionsmethode den Mittelwert der molaren Massen jeglicher Art von Makromolekülen, wie z. B. synthetische Polymere oder Biopolymere (Polysaccharide) zu bestimmen. Die Bestimmung der Molmasse und ihrer Verteilung wird in Kapitel 3.4 noch eine Rolle spielen. Im vorliegenden Fall dient die Methode der GPC lediglich zur Auftrennung und Quantifizierung von freiem und aufgefädelttem Cyclodextrin. Zur Detektion wurde eine Kombination aus einem polarimetrischen Detektor und einem RI-Detektor gewählt. Der polarimetrische Detektor spricht nur auf Cyclodextrin an und dient der quantitativen Analyse. Der RI-Detektor dagegen „sieht“ alle Komponenten und dient als Kontrolle. Durch getrennte Messungen der Komponenten konnten anhand des RI-Signals beide eindeutig identifiziert werden. Da α -Cyclodextrin und seine Derivate ein deutlich kleineres hydrodynamisches Volumen als die α,ω -Bisammonium-PEG-Einschlussverbindungen haben, wird es auch später eluiert (Abbildung 3-9).

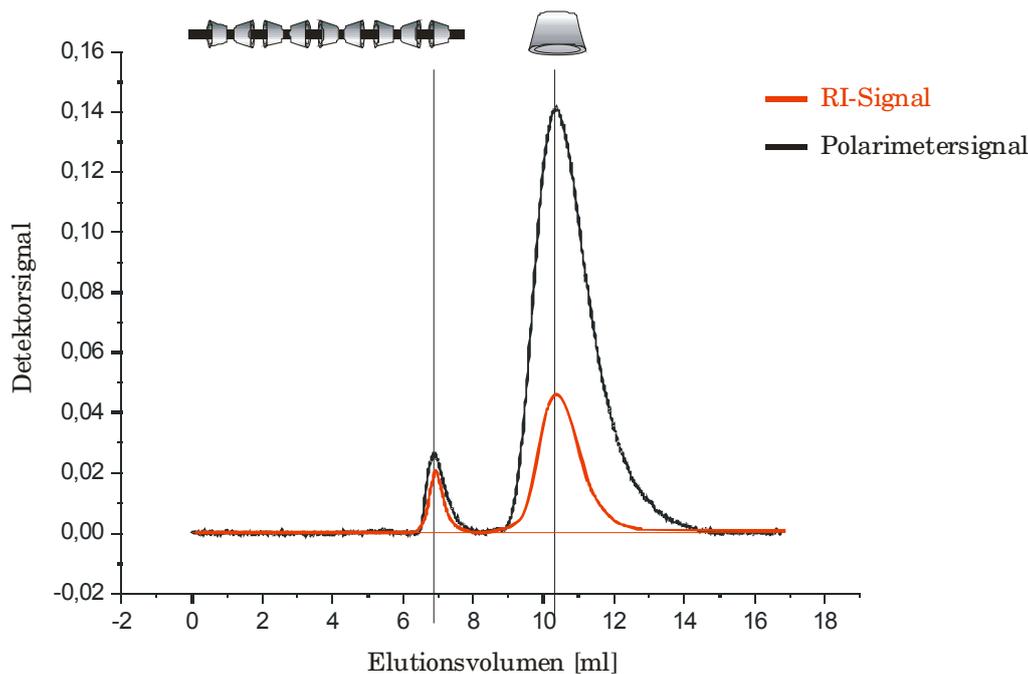


Abbildung 3-9: GPC-Eluogramm der Kinetikmessungen für die Bildung des Pseudopolyrotaxans aus PEG-TMA₂ bzw. PEG-DMEA₂ und (2-HP)- α -CD

Die bis dahin in der Literatur unbekannt Methode zur kinetischen Untersuchung von Auf- bzw. Abfädelprozessen bei Pseudopolyrotaxanen forderte anfangs einen nicht unerheblichen Optimierungsaufwand. Um den alleinigen Effekt der Ammonium-Endgruppen auf die Kinetik zu ermitteln, sollten andere stabilisierende Kräfte weitestgehend minimiert werden, außerdem müssen, zur Untersuchung des Auffädelprozesses, die GPC-Messungen direkt aus der wässrigen Reaktionslösung erfolgen. Die Wahl fiel deshalb schnell auf (2-Hydroxypropyl)- α -Cyclodextrin (2-HP- α -CD) als Wirt, da zum einen substituierte Cyclodextrine keine stabilisierenden Wasserstoffbrücken ausbilden und damit wasserlösliche Pseudopolyrotaxane bilden und zum zweiten die Querschnittsfläche A_{CD} der von unmodifiziertem α -Cyclodextrin entspricht. Des Weiteren ist es kommerziell erhältlich und zeigt eine ähnliche Hydrophilie wie α -Cyclodextrin.

Die Verwendung der α,ω -Bisammoniumderivate **5** und **6** von PEG_{10k} und (2-Hydroxypropyl)- α -Cyclodextrin schien letztendlich die beste Lösung für die kinetischen Untersuchungen zu sein. Ihre Einschlussverbindungen wurden bei 60°C in unterschiedlichen Zusammensetzungen und wässrigen Lösungsmittel hergestellt und durch Probennahme aus dem Reaktionsgemisch sofort gemessen. Die Temperaturwahl von 60°C ist dabei eine Kompromisslösung, einerseits begünstigen hohe Temperaturen den Abfädelprozess, andererseits werden sie benötigt um die Energiebarriere beim Auffädeln zu überwinden. Als Eluent für die GPC-Messungen wurde eine Lösung aus 0,1M NaNO₃ und 0,1 %Vol Trifluoressigsäure in Wasser gewählt, da diese die beste Aufspaltung der beiden Signale zeigte.

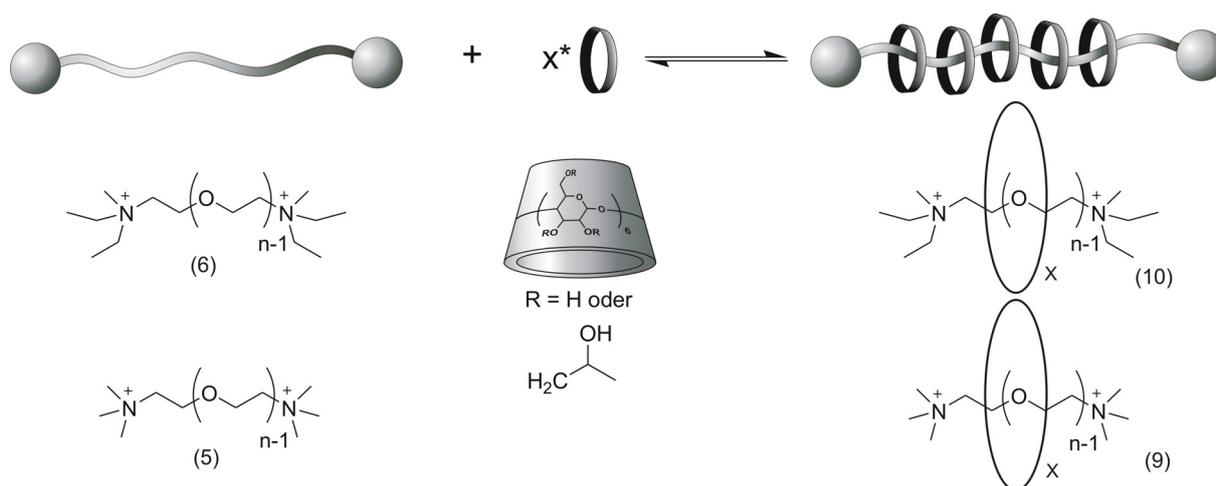


Abbildung 3-10: Reaktionsschema für Kinetikmessungen bei 60°C

Die Ermittlung des Belegungsgrades erfolgte jeweils durch Bestimmung des prozentualen Anteils der Signalfläche von aufgefädeltem α -Cyclodextrin ($\text{IntegralCD}_{\text{aufg.}}$) an der Gesamtfläche beider α -Cyclodextrin-Signale (IntegralCD) des polarimetrischen Detektors unter Berücksichtigung des eingesetzten molaren Verhältnisses von α -Cyclodextrin zur Dimereinheit von PEG.

$$\text{Belegung}[\%] = \frac{\text{Integral}CD_{\text{aufg.}}}{\sum \text{Integral}CD} \cdot \frac{[\alpha - CD]}{[PEG - Dimer]} \cdot 100 \quad \text{Formel 3-4}$$

Ein maximal möglicher Belegungsgrad von 100 % stützt sich dabei auf die Annahme, dass α -Cyclodextrin aufgrund seiner Torushöhe von ungefähr 8Å gerade zwei PEG-Monomereinheiten einnimmt, demnach also ein Einschlussverhältnis q_{theor} von 2 hat (Kap. 1.2.3, Formel 1-4)⁴¹. Daher auch der Bezug zur PEG-Dimereinheit bei der Wahl des molaren Verhältnisses. Durch Auftragung des Belegungsgrades gegen die Zeit und Anpassung mono- oder biexponentieller Gleichungen mittels nicht linearer Regression konnten gemäß Formel 3-5 Halbwertszeiten ermittelt werden.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k} \quad \text{Formel 3-5}$$

Die biexponentiellen Gleichungen lieferten dementsprechend eine Halbwertszeit für jeden der beiden Teilprozesse.

1. Auffädelprozess

Zur mathematischen Anpassung des Auffädelprozesses entschied man sich eine monoexponentielle Gleichung gemäß Formel 3-6 anzuwenden.

$$Y = Y_{\infty} \cdot (1 - e^{-k_1 t}) \quad \text{Formel 3-6}$$

Man erhält so die Grenzbelegung Y_{∞} und die Geschwindigkeitskonstante k_1 als Parameter der Reaktionskinetik pseudo-erster Ordnung. Die Grenzbelegung Y_{∞} entspricht dabei der Belegung im Gleichgewichtszustand für $t \rightarrow \infty$. Nach Wenz et. al. wurde ebenfalls die Zeit t_{90} , die Zeit bei der 90 % der Grenzbelegung erreicht wird, bestimmt⁷⁵. Sie kann entsprechend der Halbwertszeit bestimmt werden und gibt einen Eindruck darüber, wann der Prozess in etwa abgeschlossen ist.

$$t_{90} = \frac{\ln 10}{k} \quad \text{Formel 3-7}$$

In den Fällen in denen die monoexponentielle Gleichung keine befriedigenden Ergebnisse lieferte, wurde eine entsprechende biexponentielle Gleichung gemäß Formel 3.8 verwendet.

$$Y = Y_{\infty 1} \cdot (1 - e^{-k_1 t_1}) + Y_{\infty 2} \cdot (1 - e^{-k_2 t_2}) \quad \text{Formel 3-8}$$

Hier setzt sich die Grenzbelegung Y_{∞} aus der Summe der Grenzbelegungen $Y_{\infty 1}$ und $Y_{\infty 2}$ der beiden Teilprozesse zusammen.

Abbildung 3-11 zeigt einen Vergleich zwischen PEG-TMA₂ (5) und PEG-DMEA₂ (6). Beide Kinetiken wurden bei 60°C in Wasser mit einem 2-HP- α -CD/PEG-Dimer Verhältnis von 0,8M/0,8M durchgeführt und über eine monoexponentielle Funktion gemäß Formel 3-6 angepasst.

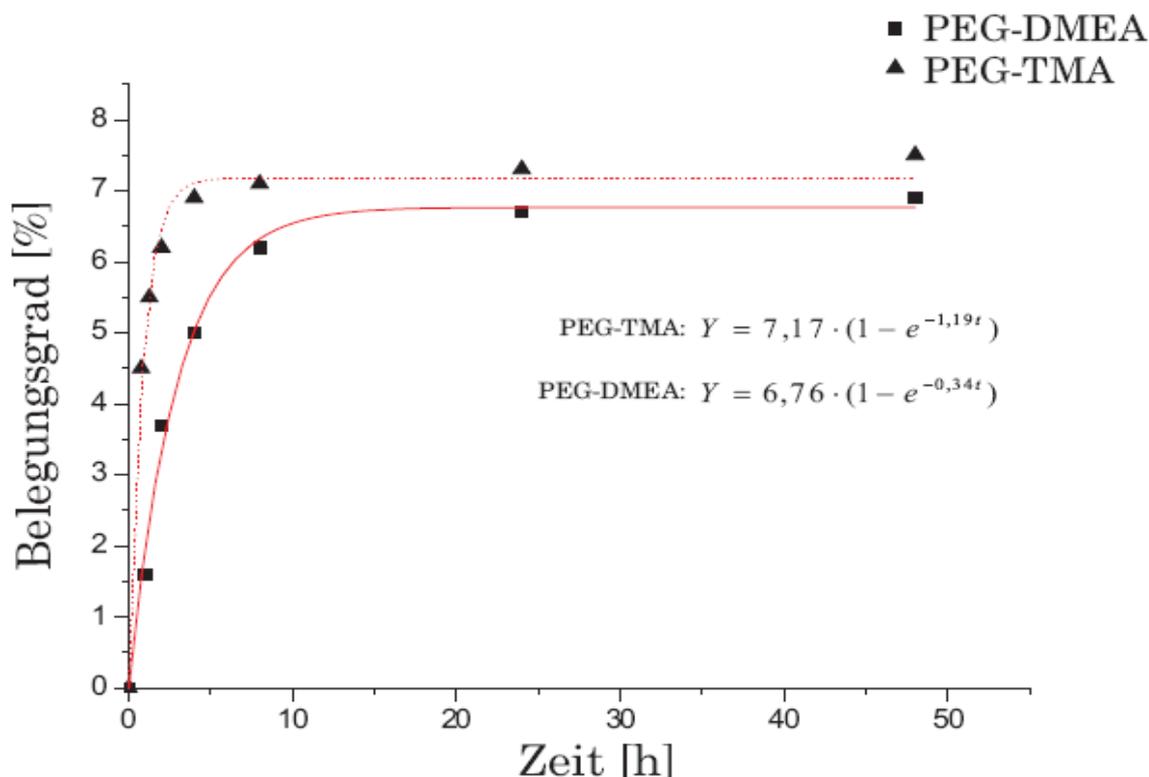


Abbildung 3-11: Auffädelkinetik von PEG-DMEA₂ (6) 10 kDa und PEG-TMA₂ (5) 10 kDa für die Komplexbildung mit 2-HP- α -CD im molaren Verhältnis 0,8 M zu 0,8 M in Wasser bei 60°C

Der direkte Vergleich zwischen PEG-TMA₂ (**5**) und PEG-DMEA₂ (**6**) zeigt in Übereinstimmung mit Xue et. al.¹⁷⁰ einen geringen Einfluss der Endgruppe auf den Belegungsgrad, dagegen einen stärkeren Einfluss auf die Auffädelsgeschwindigkeit. Beiden gemein ist ein relativ niedriger maximaler Belegungsgrad von unter 10%. Allerdings erreicht die Einschlussverbindung von PEG-TMA₂ (**5**) deutlich schneller ihre Maximalbelegung bei ca. 7,2% als PEG-DMEA₂ (**6**) bei 6,8%. Dementsprechend ist die Halbwertszeit $t_{1/2}$ und t_{90} für PEG-TMA₂ (**5**) mit $t_{1/2} = 35\text{min}$ und $t_{90} = 1,9\text{h}$ bedeutend niedriger als für PEG-DMEA₂ (**6**) mit $t_{1/2} = 2\text{h}$ und $t_{90} = 6,8\text{h}$. Es kann festgehalten werden, dass die Bildung der Einschlussverbindung mit PEG-TMA₂ (**5**) annähernd beendet ist ($t_{90} = 1,9\text{h}$), wenn für PEG-DMEA₂ (**6**) gerade erst die Hälfte umgesetzt wurde ($t_{1/2} = 2\text{h}$). Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ und die Zeit t_{90} wurden aus den in Abbildung 3-11 angegebenen Geschwindigkeitskonstanten k'_1 mit $1,19\text{ h}^{-1}$ für PEG-TMA₂ (**5**) und $0,34\text{ h}^{-1}$ für PEG-DMEA₂ (**6**) nach Formel 3-5 bzw. Formel 3-7 errechnet.

Um die für PEG-TMA₂ (**5**) und PEG-DMEA₂ (**6**) erhaltenen Halbwertszeiten $t_{1/2}$ mit denen von Baer et. al. vergleichen zu können, müssen die Geschwindigkeitskonstanten k'_1 zuerst auf die eingesetzte Konzentration an PEG bezogen werden, da man sich bei der mathematischen Anpassung für eine Kinetik pseudo-erster Ordnung entschieden hat. Für den Fall, dass die Konzentration von PEG nicht mehr als konstant angesehen wird, ergibt sich für k'_1 :

$$k'_1 = 2 \cdot [\text{PEG}] \cdot k_1$$

$$k_1 \left[\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{h}^{-1} \right] = \frac{k'_1 \left[\text{h}^{-1} \right]}{2[\text{PEG}] \left[\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \right]} \quad \text{Formel 3-9}$$

Durch den Faktor 2 im Nenner wird berücksichtigt, dass 2-HP- α -CD über beide Kettenenden auffädeln kann. In Tabelle 3.6 werden die Daten von Baer et. al. der symmetrischen [2]-Rotaxane TMA-(CH₂)₁₀-TMA und

DMEA-(CH₂)₁₀-DMEA, gemessen bei 25°C, mit den nach Formel 3-9 erhaltenen Werte der entsprechenden PEG-Pseudopolyrotaxane für 60°C verglichen.

Tabelle 3.6: Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten von [2]-Rotaxanen mit 1,10-Diammonium-dekan Kationen bei 25°C nach Baer et. al.¹⁵⁵ mit den hergestellten PEG-Pseudopolyrotaxanen bei 60°C; R=C₁₀ bzw. PEG; * für [PEG] = 1 mol/l

Gast	[2]-Rotaxane ¹⁵⁵		PEG-Pseudopolyrotaxane	
	k ₁ [l mol ⁻¹ h ⁻¹]	t _{1/2} *	k [l mol ⁻¹ h ⁻¹]	t _{1/2} *
TMA-R-TMA	5,90·10 ²	4,2 s	84,54	29,5 s
DMEA-R-DMEA	20,99	2,0 min	24,15	1,7 min

Die Halbwertszeiten der PEG-Pseudopolyrotaxane liegen in derselben Größenordnung wie die der [2]-Rotaxane. Der Unterschied der Halbwertszeiten bei der TMA Endgruppe kann damit erklärt werden, dass der Einfluß der sterischen Hinderung durch TMA auf die Kinetik nicht so groß ist und im Falle der Pseudopolyrotaxane noch andere Faktoren wie z. B. die Kettenlänge die Kinetik mitbestimmen. Dementsprechend scheint für DMEA das Überwinden der kationischen Gruppe der geschwindigkeitsbestimmende Schritt zu sein. Die Ähnlichkeit mit Baers Ergebnissen sollte allerdings nicht überbewertet werden, es handelt sich eher um einen qualitativen Vergleich, der zeigt, dass sich die Halbwertszeiten in derselben Größenordnung bewegen. Die Unterschiede der Messbedingungen, wie z. B. der Temperaturunterschied lassen keine genauen Vergleiche zu. Entsprechend den Modellen wird die Kinetik der Bildung von Pseudopolyrotaxanen durch Faktoren wie Kettenlänge und Knäulung der Polymerkette im entsprechenden Medium und besonders Wasserstoffbrückenbildung bestimmt. Die kooperativen Wechselwirkungen zwischen Cyclodextrinen bestimmen auch das thermodynamische

Gleichgewicht und sind für polare Polymergäste wie PEG eine Notwendigkeit um annähernd hohe Belegungsgrade (ca. 40 – 50 %) zu erreichen. Im vorliegenden Beispiel könnten also die fehlenden Wasserstoffbrücken ausschlaggebend für die geringen Belegungsgrade von unter 10 % sein.

Während Xue et. al. den Einfluss der Endgruppen hinsichtlich ihrer Polarität untersuchte¹⁷⁰, zeigen die hier erhaltenen Ergebnisse allein die Auswirkung des sterischen Einflusses zweier gleich polarer Endgruppen und stellen somit eine Ergänzung zu Xue's Arbeit dar. In Übereinstimmung kann festgehalten werden, dass die Endgruppe die Auffädelkinetik deutlich bestimmt, allerdings, bei gleicher Polarität, kaum Einfluss auf den Belegungsgrad bzw. das thermodynamische Gleichgewicht hat, was auch durch die beiden Gleichgewichtskonstanten von 0,11 M⁻¹ für PEG-TMA₂ (5) und 0,10 M⁻¹ für PEG-DMEA₂ (6) bestätigt wird. Die Gleichgewichtskonstanten K wurden aus der erhaltenen Grenzbelegung und den Anfangskonzentrationen der beiden Komponenten gemäß Formel 3-10 bzw. 3-11 ermittelt.

$$K = \frac{Y_{\infty} \cdot [PEG]_0}{[PEG]_0 - Y_{\infty} \cdot [PEG]_0 \cdot [CD]_0 - Y_{\infty} \cdot [PEG]_0} \text{ mit } Y_{\infty} = \frac{\text{Grenzbelegung}[\%]}{100} \quad \text{Formel 3-10}$$

wobei [PEG]₀ und [CD]₀ die Anfangskonzentrationen des PEG-Dimers bzw. 2-HP-α-CD sind. Nach Umformen und Kürzen erhält man schließlich:

$$K = \frac{Y_{\infty}}{(1 - Y_{\infty})} \cdot \frac{1}{[CD]_0 - Y_{\infty} \cdot [PEG]_0} \text{ mit } [CD]_0 - Y_{\infty} \cdot [PEG]_0 = [CD]_{\text{frei}} \quad \text{Formel 3-11}$$

[CD]_{frei} stellt dabei in Formel 3-11 die Gleichgewichtskonzentration an freiem 2-HP-α-CD in Lösung dar. Die Gleichgewichtskonstante K entspricht also dem Verhältnis von besetzten zu freien Bindungsstellen multipliziert mit der reziproken Konzentration an freiem 2-HP-α-CD.

Im Rahmen der Messungen wurden ebenfalls die Konzentrationen beider Komponenten variiert, um eine höhere Belegung zu erhalten. Da die Endgruppe keine Auswirkung auf das thermodynamische Gleichgewicht hat und damit den Belegungsgrad nicht beeinflusst, wurde hier nicht zwischen den Endgruppen unterschieden. Es kristallisierte sich heraus, dass ausschließlich die Konzentration von (2-Hydroxypropyl)- α -Cyclodextrin den Belegungsgrad signifikant bestimmt. Abbildung 3-12 zeigt den Zusammenhang zwischen der Konzentration des Wirtes und der Maximalbelegung der Bindungsstellen. Allerdings blieb eine Erhöhung des Belegungsgrades aus, da man mit 0,8 mmol/ml bereits die Sättigungskonzentration für (2-Hydroxypropyl)- α -Cyclodextrin bei 60°C erreicht hatte.

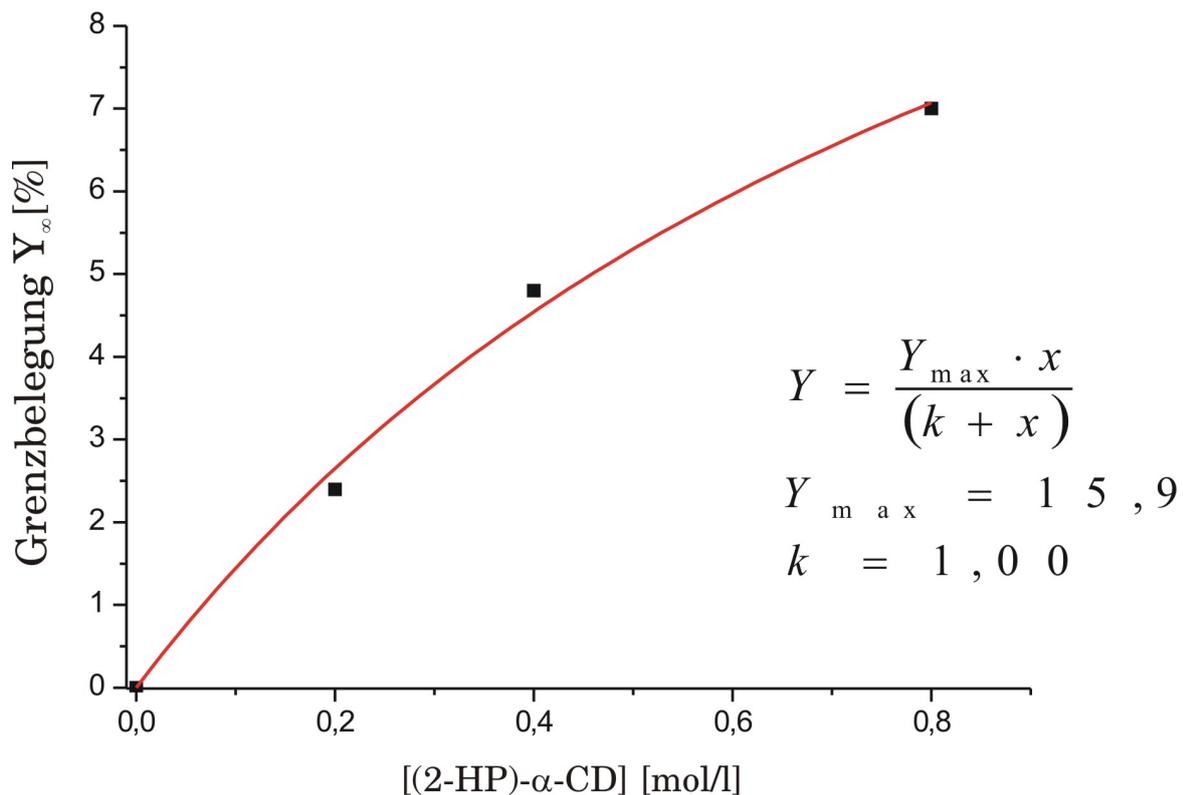


Abbildung 3-12: Grenzbelegung gegen die Konzentration von (2-HP)- α -CD bei 60°C in Wasser mit 0,4 M PEG

In Abbildung 3-12 wurde die Langmuir-Isotherme zur Anpassung der Daten angewendet. Mit ihrer Hilfe war es möglich die Sättigungsgrenze für nicht realisierbare Konzentrationen an 2-HP- α -CD zu ermitteln. Für niedrige Konzentrationen bis 0,4 mmol/ml ist ein linearer Zusammenhang erkennbar, in Richtung der Sättigungskonzentration allerdings wird eine asymptotische Annäherung an 15,9 %, ausgedrückt durch Y_{\max} , wahrscheinlicher. Offenbar ist die Komplexbildung von PEG durch 2-HP- α -CD aufgrund der fehlenden kooperativen Wechselwirkungen zwischen den Cyclodextrinen nicht stark ausgeprägt, darüberhinaus begünstigt die hohe Temperatur (60°C) den Abfädelprozess.

Alle Auffädelversuche für PEG-TMA₂ (**5**) und PEG-DMEA₂ (**6**) wurden noch einmal in den beiden nachfolgenden Tabellen zusammengefasst. Wie bereits am Anfang des Kapitels erwähnt, konnten einige Kinetiken nur über nicht lineare Regression biexponentieller Gleichungen angepasst werden. In diesen Fällen wurden jeweils zwei Halbwertszeiten t_1 und t_2 und zwei Maximalbelegungen für die Teilprozesse erhalten. Bei dem langsameren der beiden Teilprozesse handelt es sich sehr wahrscheinlich um den Einfädelprozess, er wird durch die Polarität und die sterischen Ausmaße der Kopfgruppe bestimmt und dominiert die Kinetik. Mit steigender Konzentration beider Komponenten wird der Prozess beschleunigt, die Zunahme der Konzentration an 2-HP- α -CD erleichtert das Finden der Kettenenden, eine Zunahme der PEG-Konzentration dagegen erhöht die Anzahl der Kettenenden (siehe Tabelle 3.7). Der schnellere Prozess repräsentiert dann die Migration der Ringe entlang der PEG-Kette, die aufgrund der fehlenden Wasserstoffbrücken ungehemmt ablaufen kann.

Tabelle 3.7: Aufädelsversuche mit PEG-TMA₂ bei 60°C

Solvent	[2-HP- α -CD] [mol/l]	[PEG _{10k}] [mol/l]	Belegung [%]	t _{1/2} (t ₁ /t ₂)	K [M ⁻¹]
H ₂ O	0,4	0,4	3,9 0,9	25min/ 40h	0,13
H ₂ O	0,4	0,8	3,7 2,1	13 min 3,6 h	0,17
H ₂ O	0,8	0,4	6,0 1,0	25 min 4,1h	0,10
H ₂ O	0,8	0,8	7,2	35 min	0,11
H ₂ O	0,2	0,4	3,0	2h	0,16
1M LiCl					
H ₂ O	0,2	0,4	0,6	3,4h/	0,08
10M LiCl			0,9	33min	

Die Idee, den Belegungsgrad durch Erhöhung der Polarität des Mediums durch Zugabe von LiCl zu steigern brachte keine nennenswerte Verbesserung; weder die Geschwindigkeit noch die Gleichgewichtslage wurden merklich beeinflusst. Durch weitere Erhöhung der Konzentration an LiCl wurde sogar festgestellt, dass der Belegungsgrad zurückging und damit das Gleichgewicht zugunsten der dissoziierten Komponenten verschoben wurde (siehe Tabelle 3.7). Dies wiederum steht im Einklang mit Baglionis Modell, welches Wasserstoffbrücken des Lösungsmittels als Begünstigung des Auffädelsprozesses betrachtet, die im vorliegenden Fall durch LiCl unterbunden werden.

Tabelle 3.8: Auffädelversuche mit PEG-DMEA₂ bei 60°C

Solvent	[2-HP- α -CD] [mol/l]	[PEG _{10k}] [mol/l]	Belegung [%]	t _{1/2} (t ₁ /t ₂)	K [M ⁻¹]
H ₂ O	0,2	0,4	2,4	1,8h	0,13
H ₂ O	0,8	0,8	6,8	2h	0,10
H ₂ O	0,8	3,2	3,6	48min/ 5,1h	0,14

2. Abfädelprozess

Zur Untersuchung der Abfädelkinetik im wässrigen Milieu wurde im Rahmen der Auffädelversuche jeweils nach 24 h eine Probe entnommen und diese mit der Eluentlösung auf das 100-fache verdünnt. Anschließend wurden Proben aus der verdünnten Lösung nach 1h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h und 48 h gemessen. Abbildung 3-13 zeigt die so erhaltenen Abfädelkurven für PEG-TMA₂ (**5**) und PEG-DMEA₂ (**6**) bei Raumtemperatur. Die Lösungen wurden durch Verdünnung des äquimolaren Gemischs mit 0,8 M 2-HP- α -CD bzw. PEG-Dimer erhalten (siehe Tabelle 3.7 und Tabelle 3.8). Nach Verdünnen beträgt die Gesamtkonzentration an 2-HP- α -CD bzw. PEG-Dimer 0,008 M.

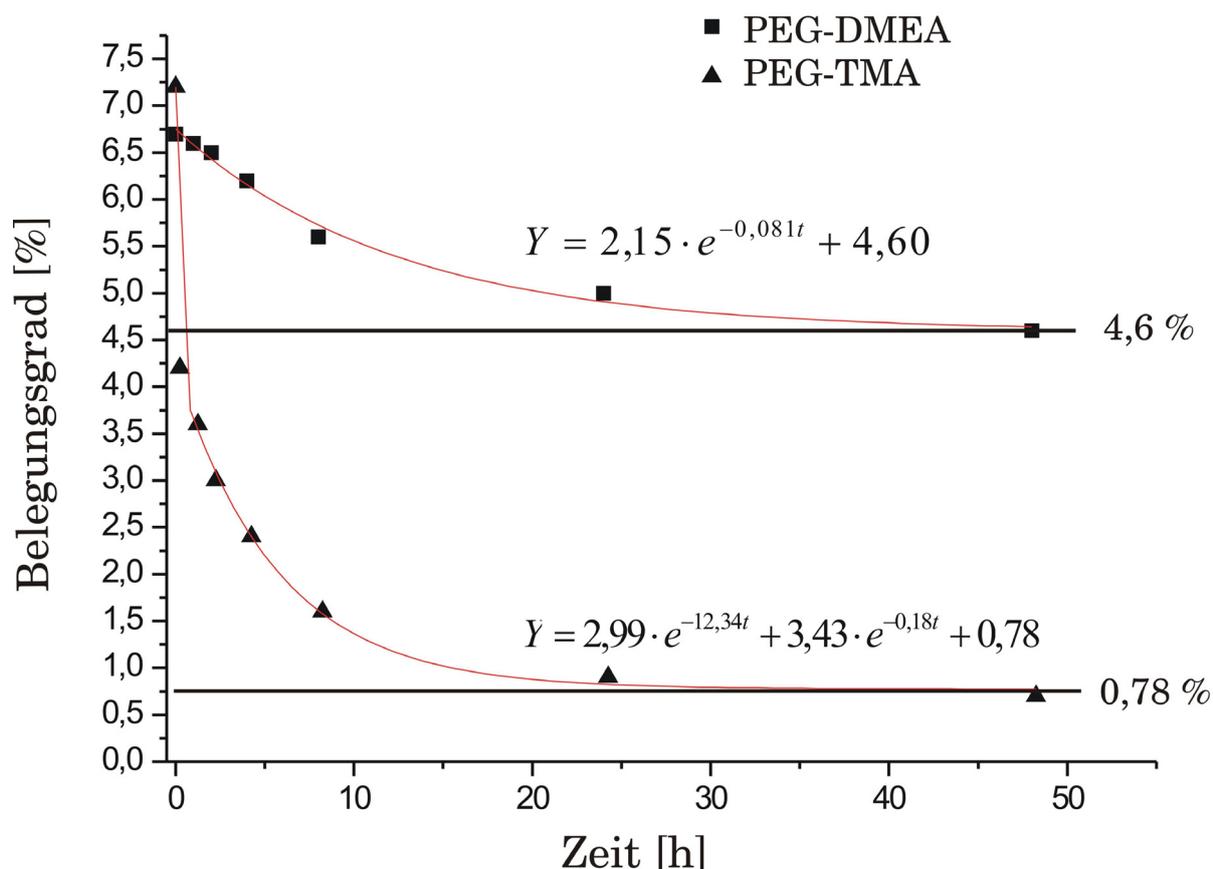


Abbildung 3-13: Abfädelkinetik für PEG-TMA₂ (5) und PEG-DMEA₂ (6) bei Raumtemperatur und einer Konzentration beider Komponenten von 0,008 M

Der Abfädelprozess verläuft für PEG-TMA₂ (5) anfangs sehr schnell, weshalb zur Anpassung der Daten eine biexponentielle Gleichung angewendet wurde (Abbildung 3-13). Schon in den ersten 10 Minuten nach der Verdünnung bis zur Detektion fädeln fast die Hälfte der Cyclodextrinmoleküle ab, sodass bereits für den ersten Messpunkt nur noch eine Belegung von 4,2 % bestimmt werden konnte, obwohl für die Auffädelkinetik nach 24 h ein Belegungsgrad von 7,2 % erreicht wurde. Der erste exponentielle Term der Gleichung in Abbildung 3-13 mit $k=12,34 \text{ h}^{-1}$ beschreibt den rapiden Abfall der Kurve von 7,2 % auf 4,2 %. Der weitere Kurvenverlauf bis zur finalen Belegung von 0,78 % wird durch den zweiten

exponentiellen Term wiedergegeben, was durch eine unabhängige monoexponentielle Anpassung der Daten ab 4,2 % überprüft wurde. Die aus den Geschwindigkeitskonstanten k ermittelten Halbwertszeiten $t_{-1/2}$ von 3,4 min für den schnellen Zerfall der Einschlussverbindung bis auf 4,2 % und 3,8 h für den weiteren Zerfall belegen, dass keine ausreichende kinetische Hemmung durch die TMA-Gruppe stattfindet, bereits nach 24 h sind nahezu alle Cyclodextrinmoleküle abgefädelt.

Für die Einschlussverbindung mit PEG-DMEA₂ (**6**) zeigt Abbildung 3-13 einen relativ langsamen Abfädelverlauf, der sehr gut über eine monoexponentielle Gleichung angepasst werden konnte. Nach 24 h sind immer noch 5,1 % der PEG-Kette belegt. Erst im weiteren Verlauf nähert sich die Kurve asymptotisch 4,6 %. Die nicht lineare Regression sagt also für die betrachtete Messdauer eine stabile Einschlussverbindung mit einer Halbwertszeit von 8,5 h und einer finalen Belegung von 4,6 % voraus. Ein vollständiger Zerfall in endlicher Zeit ist allerdings wahrscheinlicher, doch spricht die Halbwertszeit zumindest für eine temporäre Stabilität.

Tabelle 3.9 und Tabelle 3.10 fassen noch einmal alle Abfädelkinetiken zusammen und bestätigen den Trend aus Abbildung 3-13. Alle Einschlußverbindungen mit PEG-TMA₂ (**5**) zeigen eine geringe Stabilität mit finalen Belegungsgraden von unter 1 %. Die Halbwertszeiten liegen dabei je nach Konzentration zwischen 2 h und 5 h. Die DMEA Endgruppe hemmt dagegen den Abfädelprozess deutlich besser als TMA, es wird eine finale Belegung von 4,6 – 4,8 % mit einer Halbwertszeit von 7,4 – 8,5 h erreicht.

Tabelle 3.9: Abfädelversuche für PEG-TMA₂-Pseudopolyrotaxane bei Raumtemperatur

End- gruppe	Solvent	[2-HP- α -CD] [mol/l]	[PEG _{10k}] [mol/l]	Finale Belegung [%]	t _{-1/2}
TMA	H ₂ O	0,008	0,004	0,75	5,5h
TMA	H ₂ O	0,008	0,008	0,78	3,4 min
					3,8h
TMA	H ₂ O	0,008	0,016	1,0	2,9h
TMA	H ₂ O	0,008	0,016	0,73	1,9h
	10M LiCl				

Tabelle 3.10: Abfädelversuche für PEG-DMEA₂-Pseudopolyrotaxane bei Raumtemperatur

End- gruppe	Solvent	[2-HP- α -CD] [mol/l]	[PEG _{10k}] [mol/l]	Finale Belegung [%]	t _{-1/2}
DMEA	H ₂ O	0,008	0,008	4,6	8,5h
DMEA	H ₂ O	0,008	0,032	4,8	7,4h

Trotz des relativ geringen finalen Belegungsgrades gelang mit PEG-DMEA₂-pseudorotaxa-(2-HP)- α -Cyclodextrin die Herstellung der ersten temporär stabilen Pseudopolyrotaxane mit Bolapolymeren. Die geringen Belegungsgrade sind das Resultat einer schwachen Komplexierung von 2-HP- α -CD mit polaren Polymeren und der fehlenden kooperativen Wechselwirkung der Cyclodextrine. Für natives α -CD sind deshalb höhere Belegungsgrade zu erwarten.

Herstellung von α,ω -Bis(dimethylethylammonium)-PEG-Polyrotaxanen mit α -Cyclodextrin

Aufbauend auf den positiven Ergebnisse für PEG-DMEA₂-pseudorotaxa-(2-HP)- α -CD, wurden auch entsprechende Einschlussverbindungen mit α -Cyclodextrin hergestellt. Allerdings konnten diese, aufgrund ihrer Unlöslichkeit in Wasser, nicht mittels GPC analysiert werden. Stattdessen wurden die Endprodukte isoliert und ihr Belegungsgrad über ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt. Die Einschlussverbindungen mit α -CD wurden in Anlehnung an die Kinetikuntersuchungen bei 60°C über Nacht hergestellt. Die Isolierung erfolgte durch mehrmaliges Waschen des gebildeten Niederschlags mit warmem Wasser, sodass man davon ausgehen kann, dass freies PEG-DMEA₂ (**6**) und α -Cyclodextrin weitestgehend entfernt wurden. Eine Abtrennung durch Ultrafiltration führte dagegen zu erheblichen Produktverlusten, weshalb in weiteren Versuchen darauf verzichtet wurde. Als deuteriertes Solvent für die ¹H-NMR-Spektren wurde DMSO-d₆ verwendet, obwohl dort bekanntlich der Abfädelprozess begünstigt ist. Laut Beckham et. al. kann allerdings eine Signalverbreiterung im ¹H-NMR-Spektrum mit DMSO-d₆ besonders für die OH-Gruppen und H-1 (anomeren H-Atom) als Nachweis der Komplexierung verstanden werden¹⁵³. Des Weiteren ist es möglich, dass die OH-Signale der Gruppen OH-2 und OH-3 eine leichte Tieffeldverschiebung aufzeigen. Diese Signalverschiebung ist allerdings mit ca. 0,05 ppm nicht stark genug ausgeprägt, um die Signale von freiem und aufgefädeltem α -CD klar voneinander zu trennen. Aus diesem Grund wurde auch auf Kinetikuntersuchungen mittels ¹H-NMR-Spektroskopie verzichtet. Die Erklärung für die Signalverbreiterung sah Beckham in der Verringerung der Flexibilität bezüglich Konformationsänderung der aufgefädelten Cyclodextrinmoleküle verglichen mit freien Molekülen. Dieser Weg zur Bestimmung des Belegungsgrades entwickelte sich aufgrund seiner Einfachheit schnell zur Methode der Wahl, man ermittelt dabei die Anzahl der aufgefädelten Cyclodextrinmoleküle über den Wert des Integrals bei ca. 4,8 ppm für H-1.

Vorher muss das Integral für das PEG-Rückgrad bei 3,5 ppm auf die richtige Anzahl der H-Atome entsprechend der PEG-Molmasse gesetzt werden. Nachfolgende Formel liefert dann den Belegungsgrad in Prozent.

$$\text{Belegungsgrad}[\%] = \frac{\int H - 1}{6 \cdot CD_{\max.}} \cdot 100 \quad \text{Formel 3-12}$$

wobei $CD_{\max.}$ der Anzahl der Cyclodextrinmoleküle bei maximaler Belegung entspricht. Eine allgemeinere Formel, die keiner Korrektur des Integrals des PEG-Signals bedarf, setzt das gegebene Integrationsverhältnis in Bezug zum Verhältnis der Anzahl der H-1 pro CD (6 H) zur Anzahl der H-Atome eines PEG-Dimers (8 H). Dieses Verhältnis entspricht einer vollständigen Belegung, da ein CD mindestens 2 PEG-Monomereinheiten einnimmt.

$$\text{Belegungsgrad}[\%] = \frac{\int H - 1}{\int PEG} \cdot \frac{8}{6} \cdot 100 \quad \text{Formel 3-13}$$

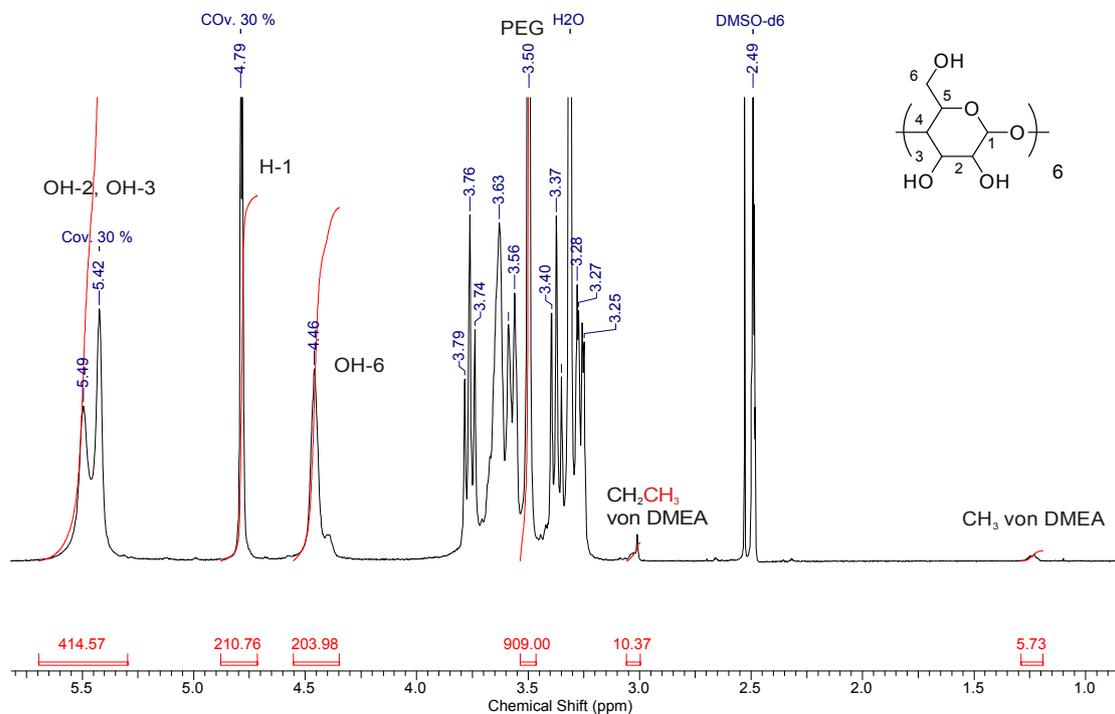


Abbildung 3-14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für α,ω -Bis(dimethylethylamino)-PEG_{10k}-pseudorotaxa- α -CD in DMSO- d_6 bei Raumtemperatur

Abbildung 3-14 zeigt ein typisches $^1\text{H-NMR}$ Spektrum. Die angesprochene Signalverbreiterung ist am deutlichsten an den Signalen der Hydroxylgruppen OH-2 und OH-3 bei 5,49 und 5,42 ppm zu sehen, die normalerweise als klar voneinander abgegrenzte Dupletts auftreten. Allerdings ist die Verbreiterung nicht so stark ausgeprägt wie bei stabilen Polyrotaxanen, weshalb man sich auch dort diesem Thema noch einmal widmen wird. Die relative Schärfe der Signale, verursacht durch den immer höher werdenden Anteil freier Cyclodextrinmoleküle, führt glücklicherweise dazu, dass das Signal des Rückgrats bei 3,50 ppm fast nicht durch die Signale des Cyclodextringerüsts überlagert wird und deshalb die Abhängigkeit des Belegungsgrad von der Wahl der Integrationsgrenzen relativ gering ist. Unter der Annahme, dass alle spektroskopisch erfassten Cyclodextrine anfangs auch aufgefädelt waren, konnte so eine, für viele unterschiedliche Zusammensetzungen, konstante Grenzbelegung von ca. 30 % bestimmt werden (siehe Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: Belegungsgrade von α,ω -Bis(dimethylethylammonium)-PEG_{10k}-pseudorotaxa- α -CD für unterschiedliche molare Verhältnisse

α -CD [mmol/ml]	PEG-Dimer [mmol/ml]	Verhältnis α -CD/PEG-Dimer	Belegung [%]
0,5	2	1/4	25
0,66	2	1/3	30
0,8	1,4	2/3	32
0,5	0,5	1/1	32
0,5	0,4	1,25/1	31
0,5	0,2	2,5/1	33
0,5	0,1	5/1	30

Diese Konstanz der Maximalbelegung kann dabei als Indiz dafür verstanden werden, dass die Annahme einer anfangs vollständigen

Komplexierung der vorhandenen Cyclodextrine annehmbar ist, und dass das Freisetzen erst in der NMR-Probenlösung stattfindet. So wird für das Verhältnis α -CD/PEG-Dimer gleich 1/4 eine Belegung von 25 % ermittelt, was für diesen Fall mit einer maximal möglichen Belegung gleichbedeutend ist, während z. B. für das Verhältnis α -CD/PEG-Dimer gleich 1 bei gleicher Konzentration an α -Cyclodextrin tatsächlich nur die Belegung von ungefähr 30 % erreicht wird. Mit anderen Worten, solange das Verhältnis α -CD/PEG-Dimer unter der Maximalbelegung von 0,3 bleibt, werden alle Cyclodextrine aufgefädelt und detektiert. Ab einer Belegung von ca. 0,3 (30 %) bilden sich dann Agglomerate aus gefolgt von Niederschlagsbildung, wodurch ein weiteres Auffädeln verhindert wird. Eine Erhöhung des Verhältnisses bis zu einem fünffachen Überschuss an α -Cyclodextrin hatte demnach auch keine höheren Belegungsgrade zur Folge. Wegen des Erreichens der Sättigungsgrenze für ein Verhältnis von 2/3 α -CD/PEG-Dimer mit 0,8 mmol/ml für α -Cyclodextrin und 1,4 mmol/ml für PEG-DMEA₂ wurde anschließend die Konzentration für α -CD bei 0,5 mmol/ml konstant gehalten und nur noch die für PEG variiert. Auch im Falle dieser gesättigten Lösung beider Komponenten konnte die 30 % Marke nur um einige Prozent überschritten werden.

Zur Bestimmung der prozentualen Ausbeute wurde die Masse von PEG am Gesamtgewicht des Produktes über den Belegungsgrad ermittelt und auf die eingesetzte Masse an PEG bezogen. Die so ermittelten Ausbeuten lagen bei fast allen in Tabelle 3.11 aufgeführten Umsetzungen zwischen 50 – 75 %.

3.2.2 Pseudopolyrotaxane aus PEG-bistosylat und α -Cyclodextrin

Zur Herstellung der Einschlussverbindungen aus PEG-bistosylat (**1**) wurde die Methode aus der Veröffentlichung von Beckham übernommen¹⁵³. Hierzu wurde eine gesättigte, wässrige Lösung von α -CD (0,14 M) mit einer Lösung aus PEG-bistosylat (**1**) bei Raumtemperatur vereinigt und bis zur Bildung eines gelartigen Niederschlags über Nacht stehen gelassen. Die Konzentration der PEG-bistosylat Lösung ergibt sich aus den in Tabelle 3.12 angegebenen, molaren Verhältnissen α -CD/PEG. Es wurde sich nur auf die Zusammensetzungen beschränkt, mit denen Beckham nach der Rotaxanierung neben hohen Belegungsgraden zwischen 36 % für α -CD/PEG=27 und 44 % für α -CD/PEG=39, auch gute Ausbeuten von 35 – 39 % erreicht hat¹⁵³. Die angegebenen molaren Verhältnisse α -CD/PEG wurden über die molaren Massen von PEG und PEG-Dimer (88 g/mol) in die entsprechenden α -CD/PEG-Dimer Verhältnisse umgerechnet (Tabelle 3.12)

Tabelle 3.12: Überblick über die zur Herstellung der Einschlussverbindungen von PEG-bistosylat (**1**) gewählten molaren Verhältnisse α -CD/PEG

α -CD/PEG	α -CD [mol/l]	PEG [mol/l]	α -CD/PEG-Dimer
27	0,14	0,005	0,7
39	0,14	0,0036	1,0
45	0,14	0,0031	1,2

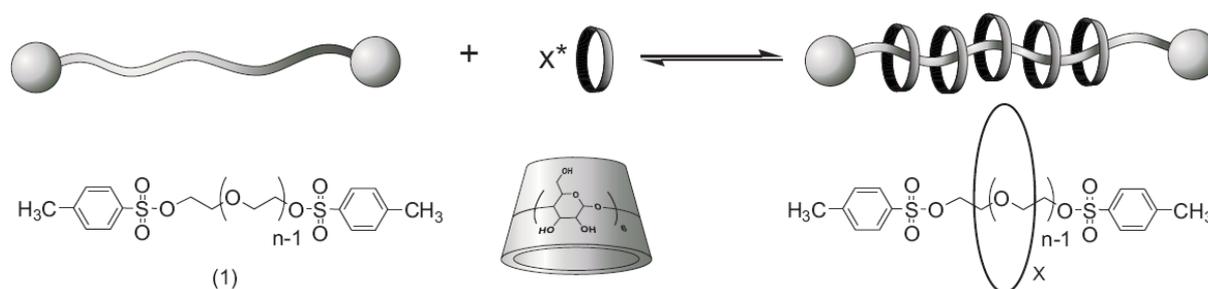


Abbildung 3-15: Reaktionsschema für die Bildung von PEG-Ts₂-pseudorotaxa- α -CD bei Raumtemperatur

Die Isolierung und Charakterisierung der Einschlussverbindung erfolgt erst nach der Rotaxanierung. Um Verluste durch Abfädeln zu vermeiden, wurden keine Bemühungen unternommen freies α -CD von der Einschlussverbindung abzutrennen. Die Gefahr eines Zerfalls der Einschlussverbindung während der Aufarbeitung ist zu groß, weshalb der gelartige Niederschlag lediglich getrocknet wurde.

Zusammenfassung

Im Rahmen der α,ω -Bisammonium-PEG-Pseudopolyrotaxanen wurde die kinetische Hemmung durch die Endgruppen Trimethylamin (TMA) und Dimethylethylamin (DMEA) mit wasserlöslichen Einschlussverbindungen aus 2-HP- α -CD mittels Gelpermeationschromatographie untersucht. Dabei wurde beim Auffädeln festgestellt, dass bei beiden Endgruppen relativ schnell eine Grenzbelegung von 5 – 7 % erreicht wird. Diese sehr niedrige Belegung wurde u. a. auf die fehlenden kooperativen Wechselwirkungen zwischen den 2-HP- α -CDs zurückgeführt, da im Anschluss durch die Bildung entsprechender Pseudopolyrotaxane mit unmodifiziertem α -CD eine deutlich höhere Belegung von ca. 30 % erreicht wurde, ähnlich wie bei den noch zu besprechenden Polyrotaxanen nach Beckham¹⁵³. Die Untersuchung des Abfädelprozesses zeigte dagegen, dass die zugrunde liegende Idee einer kinetischen Hemmung durch geladene Gruppen im Größenbereich des Durchmessers der Kavität durchaus möglich ist. Zwar

war die erhoffte Hemmung für die Einschlussverbindung mit PEG-TMA₂ (**5**) kaum vorhanden, doch konnte für PEG-DMEA₂ (**6**) eindeutig ein stark verlangsamtes Abfädeln bestätigt werden. In diesem Fall wurde durch mono- oder biexponentielle Anpassung der Messdaten eine finale Belegung von 4,6 – 4,8 % ermittelt. Ausgehend von einer anfänglichen Belegung von 6,8 % wurde also noch nicht einmal die Hälfte der Cyclodextrine nach 48 h abgefädelt. Ein Vergleich zwischen den Belegungsgraden der Einschlussverbindungen aus 2-HP- α -CD und α -CD bestätigt darüberhinaus den entscheidenden Einfluß kooperativer Wechselwirkungen auf den Auffädelprozess.

3.3 Rotaxanierung – Synthese von Polyrotaxanen aus Einschlussverbindungen mit PEG

Die Synthese der Polyrotaxane erfolgte durch Rotaxanieren der PEG-Kettenenden nach der von Beckham eingeführten Methode¹⁵³. Innerhalb dieser Methode ist das Anbringen der sperrigen Stopper mit einer der wichtigsten, die Ausbeute und Struktur des Polyrotaxans bestimmenden Schritte¹. Um hohe Ausbeuten und Belegungsgrade zu gewährleisten muss die Umsetzung mit den PEG-Termini schnell, selektiv und quantitativ erfolgen, es darf dabei nicht zur Reaktion mit den Hydroxylgruppen des CDs kommen. Durch geeignete Wahl des Lösungsmittels kann darüberhinaus der Abfädelprozess während der Rotaxanierung zurückgedrängt werden. Aus diesem Grund werden viele Umsetzungen mit PEG-Einschlussverbindungen unter heterogenen Bedingungen in DMF durchgeführt¹.

Aus Kapitel 3.1 ist bereits bekannt, dass die meisten gängigen Verfahren Bisamino-PEG (PEG-BA) als reaktives Ausgangsderivat verwenden^{52,53,147,149-151}. Es wurde schon in der ersten veröffentlichten PEG – Polyrotaxansynthese von Harada vorgestellt⁵³. Im Laufe der Jahre wurde nicht nur seine Darstellung vereinfacht, sondern auch zahlreiche Umsetzungen mit unterschiedlichen Stoppergruppen durchgeführt^{61,62}. Harada verwendete in seiner Synthese 2,4-Dinitrofluorbenzol (DNFB) als Stopper, welches auch unter dem Namen Saenger Reagenz bekannt ist. Unter gegebenen Reaktionsbedingungen ist die Reaktivität von DNFB gegenüber CD relativ gering, sodass hier die geforderte Selektivität gewährleistet ist.

Die hohe Reaktivität und Flexibilität der Aminogruppe wurden auch von anderen Wissenschaftlern erkannt. Ooya konnte mit PEG-BA (2 kDa) Z – oder Boc – geschützte Aminosäuren, die über den entsprechenden Hydroxy-succinimidester aktiviert wurden, erfolgreich als abbaubare Stoppergruppe

einsetzen und so vollständig belegte Polyrotaxane in 20 – 40 % Gesamtausbeute herstellen¹⁴⁹. Carbonyl – bzw. Carboxylgruppen und ihre Analoga wurden im Allgemeinen recht häufig angewendet, so wurde sogar β -Cyclodextrin mit Carbonylgruppen über Iminbildung als Stopper für PPG – Einschlussverbindungen eingesetzt¹⁷¹ oder aber im Rahmen einer reduktiven Aminierung Antracenaldehyd umgesetzt^{63,64}. Als Vertreter der Carbonylanaloga kamen u.a. Isothiocyanate wie z. B. Fluoresceinisothiocyanat zum Einsatz⁶².

Eine ähnlich viel versprechende Ausgangssituation konnten Ito und Araki mit ihrer 2005 veröffentlichten PEG-biscarbonsäure (PEG-COOH) erreichen⁵⁴. Diese wurde anschließend mit 1-Adamantanamin in Gegenwart katalytischer Mengen BOP, bekannt aus der Peptidkupplungschemie, umgesetzt. PEG-COOH lässt quasi alle bekannten Carboxylreaktionen zur Rotaxanierung zu. Ebenso wie für PEG-BA sind Polyrotaxane mit inerten (z. B. Carbamate) oder abspaltbaren Stoppergruppen denkbar.

Die auffallend häufige Verwendung von DMF als Lösungsmittel begründet sich durch mehrere Vorteile. Es ist fast nicht nukleophil und tritt somit nicht in Konkurrenz mit der Rotaxanierung. Die Einschlussverbindungen mit PEG gehen nur allmählich in Lösung, sodass bei geeigneter Reaktionsführung heterogene Bedingungen aufrecht erhalten werden können¹. Darüberhinaus sind viele auch hydrophobe Stopper in DMF löslich.

3.3.1 Präparative Durchführung und Ergebnisse

Die Auswahl der Beckham Methode zur Herstellung der Polyrotaxane wurde hauptsächlich durch ihre Selektivität und Flexibilität bei der Wahl der Stoppergruppen bestimmt. Sie ist zur Herstellung entsprechender Mengen an Ausgangssubstanz für die Synthese der Polyrotaxan brushes aufgrund geringer Kosten geeigneter, als die Variante von Ito und Araki mit PEG-COOH. Darüberhinaus ist das Polyrotaxan in einer geringen

Anzahl an Syntheseschritten (3 Stufen) mit guten Belegungsgraden (36 – 44 %) und Ausbeuten (20 – 40 %) zugänglich. Man erhält bereits in der ersten Stufe ausgehend von unmodifiziertem PEG ein reaktives Derivat, welches ohne weitere Umsetzung zur Bildung des Pseudopolyrotaxans eingesetzt werden kann. Dieses wird zuletzt über eine nukleophile Substitution selektiv abgestoppt. Die Tosylgruppe als gute Abgangsgruppe lässt eine Vielzahl anderer Stoppergruppen zu. Es sind prinzipiell schon Benzolderivate mit einer nukleophilen Gruppe und mindestens zwei Substituenten in meta – Position denkbar¹⁵³. Trotz dieser positiven Gesichtspunkte ist neben der Veröffentlichung von Beckham nur noch eine weitere bekannt, bei der Fluoren als Stopper eingesetzt wurde¹⁷², obwohl PEG-Ts₂ schon seit der Synthese von PEG-BA bekannt ist.

Im Zusammenhang mit der Reproduktion von Beckhams Ergebnissen wurde mit Einschlussverbindungen aus PEG-Ts₂ (1) mit 3,4 kDa anfangs durch Temperaturvariation eine Optimierung der Rotaxanierung mit 3,5-Dimethylphenol (DMP) durchgeführt. Dabei stellte sich frühzeitig heraus, dass weder eine Temperaturerhöhung (45°C) noch eine Temperaturerniedrigung (0°C) zum gewünschten Polyrotaxan führten bzw. sehr schlechte Ausbeuten von unter 5 % lieferten. Im Falle einer Temperaturerhöhung steht vermutlich der Abfädelprozess im Vordergrund. Bei einer Temperaturerniedrigung dagegen, läuft wahrscheinlich die Rotaxanierung nicht schnell genug ab.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde dann so verfahren wie von Beckham beschrieben¹⁵³, allerdings wurden später nur noch Einschlussverbindungen aus PEG mit 10 kDa und 35 kDa eingesetzt. Um die Verluste durch Abfädeln zu minimieren, wurde dabei ein hoher Überschuss an DMP (ca. 200 eq. pro Tosylgruppe) durch Deprotonierung mit NaH (1,2 eq. bzgl. DMP) aktiviert und anschließend durch Zugabe von festem PEG-Ts₂-pseudorotaxa- α -CD bei RT in DMF umgesetzt. Anfangs läuft die Reaktion unter heterogenen Bedingungen in Form einer Suspension ab, die Stoppergruppe liegt dabei zu jeder Zeit im Überschuss vor. Erst über Nacht

verschwindet die sehr zähe Suspension fast vollständig. Die Isolierung der Polyrotaxane erfolgte durch mehrmaliges Fällern, Waschen und Lösen. Zuerst wurde mehrfach aus Methanol ausgefällt um überschüssiges NaH und DMP zu entfernen, anschließend wurde zur Eliminierung von freiem Cyclodextrin und Pseudopolyrotaxan ebenfalls mehrfach in Wasser ausgefällt. Zwischen den einzelnen Fällungsschritten wurde der Niederschlag immer wieder in möglichst wenig DMSO gelöst, sodass man davon ausgehen kann, dass nur das stabile Polyrotaxane isoliert wurde.

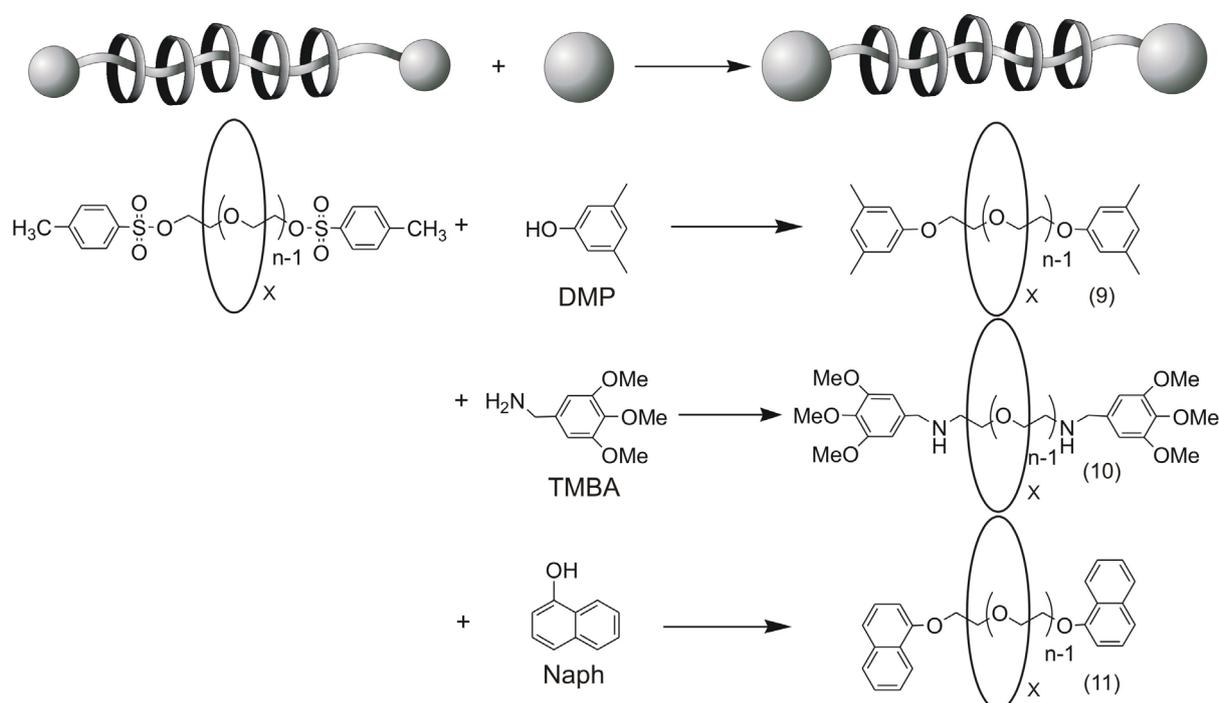


Abbildung 3-16: Rotaxanierung ausgehend von PEG-Ts₂-pseudorotaxa-α-CD in DMF_{abs.} bei RT

Neben DMP konnten noch 3,4,5-Trimethoxybenzylamin (TMBA) und α-Naphthol als Stopper eingesetzt werden (Abbildung 3-16). Die Synthesen mit TMBA und α-Naphthol wurden ähnlich der Synthese mit DMP durchgeführt. Ihre Ergebnisse werden zusammenfassend in Tabelle 3.13 dargestellt.

Tabelle 3.13: Übersicht der Ergebnisse der, über die Beckham – Route hergestellte Polyrotaxane

M_{PEG} [kDa]	Stopper	α -CD/PEG- Dimer [mol/mol]	Ausbeute [%]	CD/Kette	q_{exp}	Belegung [%]
3,4	DMP	1	20	16	4,8	42
10	DMP	1,2	30	34	6,7	30
10	TMBA	1,2	20	23	9,9	21
10	Naph	1,2	29	27	8,4	24
35	DMP	1,2	37	119	6,7	30
35	Naph	1,2	30	91	8,7	23

Viele der oben gezeigten Ergebnisse, insbesondere die für PEG_{10k} und PEG_{35k} konnten mehrmals reproduziert werden, darüberhinaus sind sie mit Beckhams Daten vergleichbar. Ein Vergleich der verschiedenen Stoppergruppen zeigt, dass α -Naphthol und TMBA zur Bildung von Polyrotaxanen mit Belegungsgraden zwischen 21 – 24 % und Ausbeuten von 20 – 30 % geeignet sind. Damit können sie allerdings DMP weder in Ausbeute (20 – 37 %) noch Belegungsgrad (30 – 42 %) überbieten. Da in allen Versuchen gleiche Ausgangsbedingungen und – substanz gewählt wurden, sind wahrscheinlich die unterschiedlichen Nukleophilien der in situ gebildeten Anionen bzw. deren Säure – Basen – Gleichgewicht und die damit verbundene Konzentration an Reaktant Ursache für die Unterschiede in den Belegungsgraden. Es kann nun folgende Reaktivitätsreihenfolge festgehalten werden:

3,5-Dimethylphenol > α -Naphthol \approx 3,4,5-Trimethoxybenzylamin

pK_s 10,2 8 ca. 11-12

Die pK_s – Werte sagen die höchste Nukleophilie für TMBA voraus, trotzdem sind Ausbeuten und Belegungsgrad geringer als im Falle von DMP. Es besteht die Möglichkeit, dass die Dauer bis zur vollständigen Deprotonierung zum Zeitpunkt der Zugabe des Pseudopolyrotaxans noch nicht erreicht war und daher eine geringere Konzentration an reaktiven Anionen vorlag. Der geringere Belegungsgrad für α -Naphthol ist dagegen weniger verwunderlich. Neben einer geringeren Nukleophilie ist ebenfalls, die Konzentration an Anionen geringer, da die gebildeten Salze in DMF schlecht löslich sind und teilweise ausfallen. Insgesamt ist also DMP weiterhin die bessere Wahl, da es den besten Kompromiss zwischen Nukleophilie und Löslichkeit eingeht. Um künftig evtl. eine Steigerung des Belegungsgrades zu erreichen, sollten also einigermaßen azide, gut polarisierbare Nukleophilie als Stopper eingesetzt werden. Eine denkbare Alternative sind deshalb aromatische Thiolderivate mit geeigneten Substituenten in meta-Position zur Thiolgruppe.

Die Belegungsgrade wurden ebenfalls so bestimmt wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben. Allerdings führt hier die Signalverbreiterung dazu, dass die Signale des Cyclodextrins teilweise mit dem des PEG-Rückgrads bei 3,50 ppm überlappten. Durch Variation der Integrationsgrenzen des Signals für PEG wurde aber festgestellt, dass sich die Belegungsgrade sogar in Extremfällen nur um einige Prozent unterscheiden, da der Anteil der Überlappung am Gesamtsignal nicht groß ist. Eine zweite Möglichkeit bestünde darin, den Belegungsgrad unter Bezugnahme der Signale der Stoppergruppen (z. B. Methylsignal der DMP-Gruppe bei 2,21 ppm) zu bestimmen. Allerdings würden sich in diesem Fall, aufgrund der geringen Signalintensität, Schwankungen stärker auswirken.

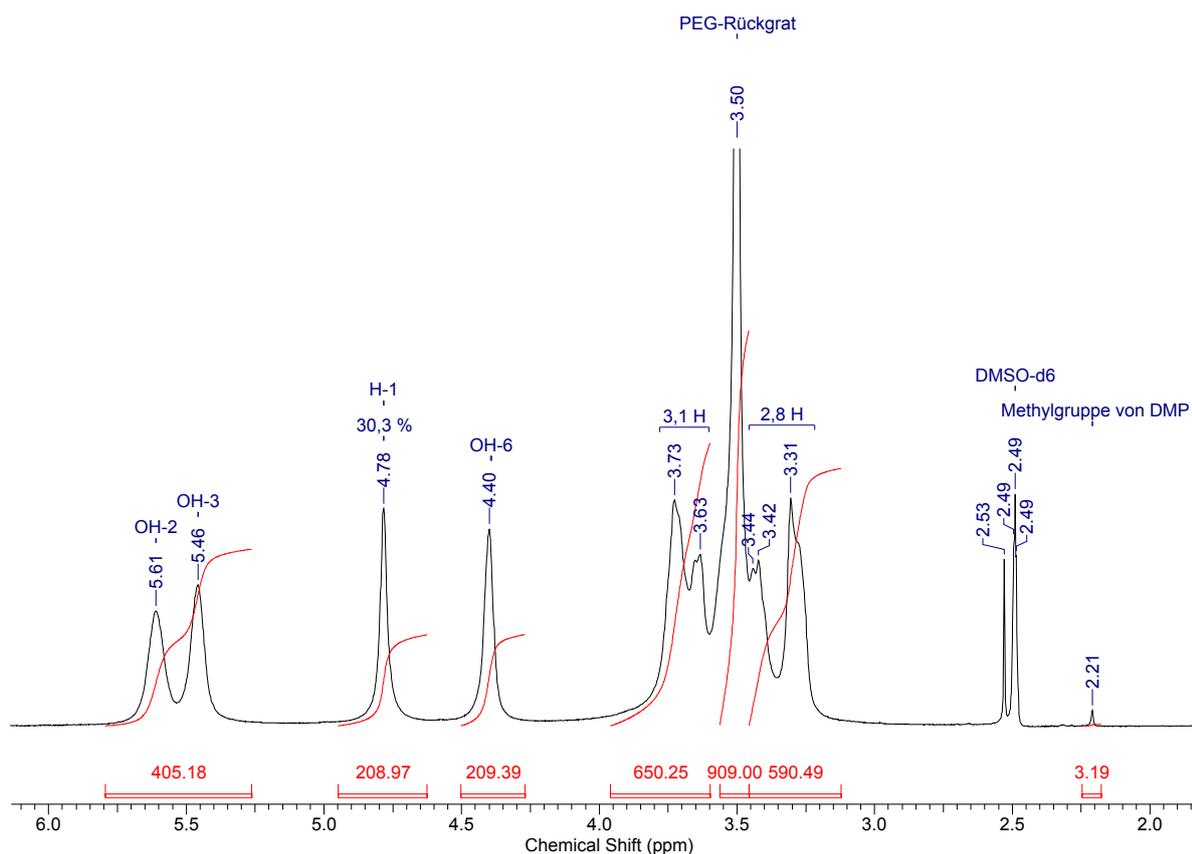


Abbildung 3-17: ^1H -NMR-Spektrum von PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (**9**) mit PEG_{10k}

Abbildung 3-17 zeigt als Beispiel ein ^1H -NMR-Spektrum von PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (**9**) mit einer PEG-Molmasse von 10 kDa und einem Belegungsgrad von ca. 30 %. Die Integration der Signale des CD-Gerüsts liefert hier in der Summe 5,9 H-Atome pro Glukoseeinheit (Sollwert: 6 H). Für den Fall, dass aufgrund der Überlappung bei der Integration des PEG-Rückgrats 0,1 H pro Glukoseeinheit mit einbezogen wurden, ergibt sich gemäß Formel 3-14 ein Belegungsgrad von 31,4 % statt der angegebenen 30,3 %.

$$\text{Belegung}[\%] = \frac{\int H-1}{\int \text{PEG}'} \cdot \frac{8}{6} \cdot 100 \quad \text{mit } \int \text{PEG}' = \int \text{PEG} - 0,1 \cdot \int H-1 \quad \text{Formel 3-14}$$

$$\text{Belegung}[\%] = \frac{208,97}{(909,00 - (0,1 \cdot 208,97))} \cdot \frac{8}{6} \cdot 100 = 31,4\%$$

Demnach liegt der Fehler, der durch die geringfügige Überlappung der Signale entsteht, im obigen Beispiel nur bei knapp 1 %. Für die beiden anderen Stopper TMBA und α -Naphthol dagegen, ist die Methode über das Signal des PEG-Rückgrats zur Bestimmung der Belegung sogar die einzige Alternative. Denn offenbar unterliegen Phenylsignale einer stark ausgeprägten Signalverbreiterung und sind daher meist nur schwach erkennbar, sodass sie nicht zur Bestimmung herangezogen werden können. Die Methoxysignale von TMBA, die etwa bei 3,6 ppm zu erwarten wären, fielen dagegen mit denen des CD-Rückgrades zusammen und konnten deshalb auch nicht als Bezug verwendet werden.

Da mit den neuen Stoppergruppen TMBA und α -Naphthol keine Verbesserung der Ausbeute und des Belegungsgrades erzielt werden konnte, wurde im weiteren Verlauf der Synthese für die Bildung des Makroinitiators und der Polyrotaxan brushes ausschließlich auf PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (**9**) zurückgegriffen. Seine Derivate aus PEG_{10k} und PEG_{35k} waren mit Ausbeuten von ca. 30 % und Belegungsgraden zwischen 30 – 35 % ein guter Ausgangspunkt für weitere Modifikationen an Polyrotaxanen.

3.3.2 Charakterisierung mit Diffusion Ordered Spectroscopy

Die Charakterisierung der Polyrotaxane erfolgte in der Regel über ^1H -NMR-Spektroskopie. Doch in einigen ausgewählten Fällen wurde eine speziellere 2D-Methode, die sog. „Diffusion Ordered Spectroscopy“ (DOSY) angewendet, mit deren Hilfe es möglich ist, durch Anlegen von Feldgradienten Moleküle mit unterschiedlichem Diffusionsverhalten getrennt zu erfassen. Mit anderen Worten kann so zwischen freien und aufgefädelten Cyclodextrinmolekülen unterschieden werden, da freie Moleküle deutlich schneller diffundieren können. Nachfolgend wird diese Methode kurz beschrieben, ihre Kenntnis ist für den Beweis einer Komplexierung von PEG durch α -Cyclodextrin essenziell.

Die DOSY-NMR-Spektroskopie gehört zur „Puls Field Gradient“-NMR-Spektroskopie oder kurz PFG-NMR-Spektroskopie¹⁷³. Die Tatsache, dass Moleküle in Lösung einer Translationsbewegung unterliegen, die als Diffusion (Selbstdiffusion) bezeichnet wird, ist Grundlage der Bestimmung. Die Diffusion hängt von vielen physikalischen Parametern, wie Größe und Querschnitt (Form) des Moleküls, Temperatur und Viskosität der Lösung ab. Unter Annahme eines sphärischen Querschnitts wird sie durch die Stokes – Einstein – Beziehung beschrieben.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_s} \quad \text{Formel 3-15}$$

wobei D den Diffusionskoeffizient, k_B die Boltzmann-Konstante, T die Temperatur, η die Viskosität der Lösung und r_s den hydrodynamischen Radius des Moleküls beschreibt. Durch Anlegen eines gepulsten Feldgradienten können nun Moleküle in der Probe räumlich erfasst werden, da der in z – Richtung angelegte Gradient eine räumliche Abhängigkeit des Kernspins hervorruft. Abbildung 3-18 veranschaulicht das Pulsschema eines Pulsed Gradient Spin-Echo-NMR-Experiments (PGSE) und zeigt den Einfluss der Diffusion auf die Magnetisierung¹⁷⁴. Die

PGSE-Methode hat zwar einige Nachteile, u. a. ist sie nur auf nichtkoppelnde Kerne anwendbar, allerdings ist sie zur Veranschaulichung des Einflusses der Diffusion auf die Meßmethode ausreichend.

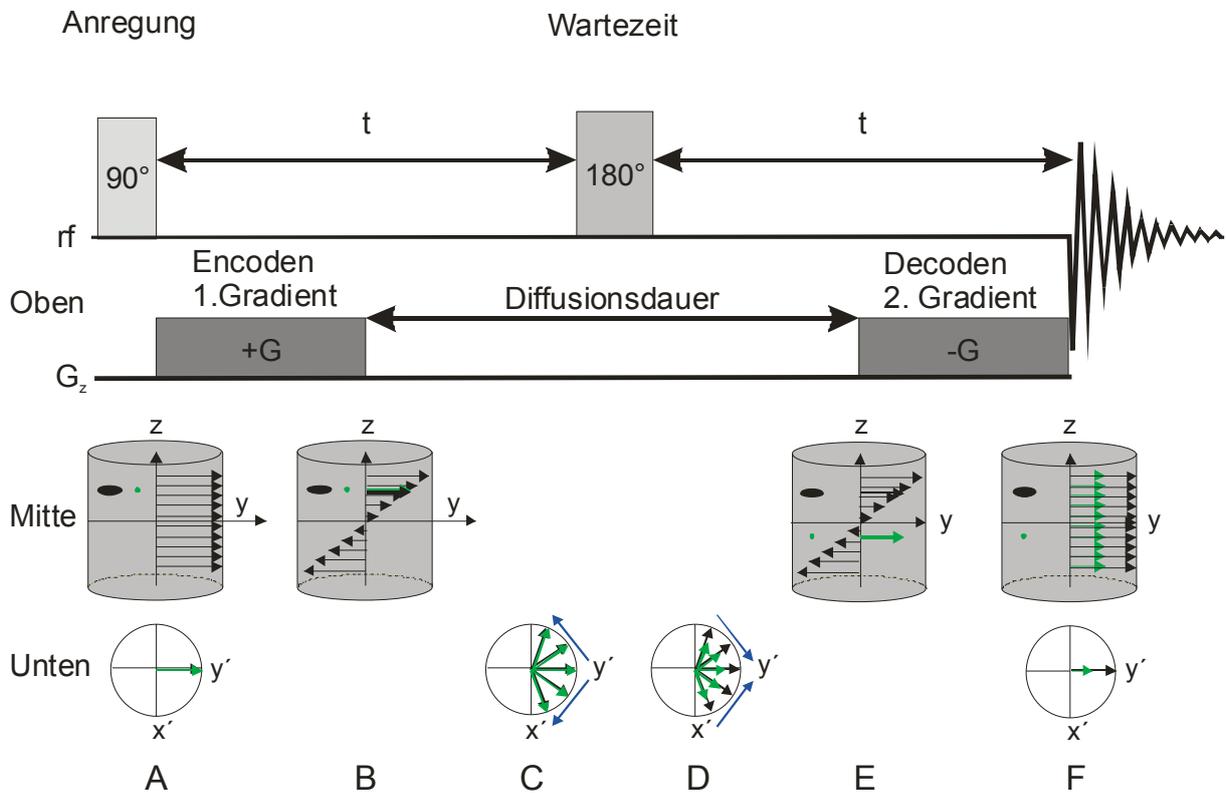


Abbildung 3-18: Pulsschema eines „Pulsed Gradient Spin – Echo“ – Experiment mit Pulsreihenfolge (Oben) mit Anteil der y -Magnetisierung innerhalb der einzelnen Schichten in z -Richtung (Mitte) und den Einfluß der Diffusion auf den Anteil der Magnetisierung innerhalb einer Schicht, dargestellt im rotierenden Koordinatensystem¹⁷³

Der erste 90° -Puls regt alle Kernspins an und richtet sie in y -Richtung aus (A). Nach einer kurzen Wartezeit wird die Probe in Richtung der z -Achse encodet, die Kerne werden auf diese Art ortsabhängig „markiert“ (B). Der Gradientenpuls bringt eine unterschiedlich große, ortsabhängige z -Komponente ins Spiel, die eine definierte Inhomogenität des Magnetfeldes

hervorruft. Dadurch unterscheiden sich die resultierenden Magnetisierungen in y-Richtung. Es bilden sich also Volumenteile oder „Schichten“ aus, die zwar untereinander magnetisch inhomogen sind, innerhalb jeder „Schicht“ besitzen jedoch alle Spins den gleichen, definierten Zustand. Im Anschluss folgt eine Wartezeit, währenddessen Diffusion stattfindet. Die Kerne präzessieren in der x, y-Ebene, wobei die ortsabhängige z-Komponente erhalten bleibt (C). Der anschließende 180° Puls in y – Richtung bewirkt eine Umkehr der Präzessionsrichtung (D). Spin-Spin-Relaxation bewirkt das Dephasieren der Magnetisierung während C, der 180° Puls refokussiert dann die Magnetisierung wieder auf der y-Achse. Man spricht in diesem Zusammenhang vom Spin – Echo. Anschließend decodiert ein zweiter, zum ersten völlig analoger, jedoch in die entgegengesetzte Richtung wirkender Gradient die Kerne in der Probe wieder. Er sollte im Idealfall, die durch den ersten Puls eingeführte Inhomogenität wieder neutralisieren. Dies gelingt allerdings nur, wenn die Wartezeit (Diffusionszeit Δ) zwischen dem ersten und zweiten Gradientenpuls sehr klein ist und deshalb praktisch keine Diffusion stattfinden kann. Im Falle längerer Wartezeiten bewirkt nun die Diffusion eines in seiner Magnetisierung fixierten Kerns (Encoden) in eine andere „Schicht“, dass die Magnetisierung nicht gänzlich refokussiert wird, sondern teils defokussiert bleibt (E). Als Folge wird die Intensität des Signals abgeschwächt (F). Anders ausgedrückt kann man durch die Gradientenpulse die Bewegung verfolgen; durch den ersten Impuls kann nachvollzogen werden aus welcher „Schicht“ der Kern stammt (Markierung), der zweite Gradientenpuls bestimmt dann quasi die Endposition über eine Schwächung der Signalintensität.

Die Signalintensität hängt nun wie folgt vom Diffusionskoeffizienten D ab:

$$I = I_0 e^{-D\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)}$$

Formel 3-16

wobei I die beobachtete Intensität, I_0 die Intensität des ungeschwächten Signals, D der Diffusionskoeffizient, γ das gyromagnetische Verhältnis des entsprechenden Kerns, g die Gradientenstärke, δ die Gradientenlänge oder auch Dauer des Gradientenpulses und Δ die Diffusionszeit ist. Letztlich wird der Diffusionskoeffizient über die Abnahme der Signalintensität einer bestimmten Anzahl von Experimenten erhalten, die Optimierung der Parameter g , δ und Δ ist zur genauen Ermittlung und klaren Auftrennung der Signale sehr wichtig. Die Abnahme der Signalintensität sollte dabei über alle Experimente gesehen maximal sein und dementsprechend können die Parameter immer nur für eine Spezies optimiert werden (Abbildung 3-19).

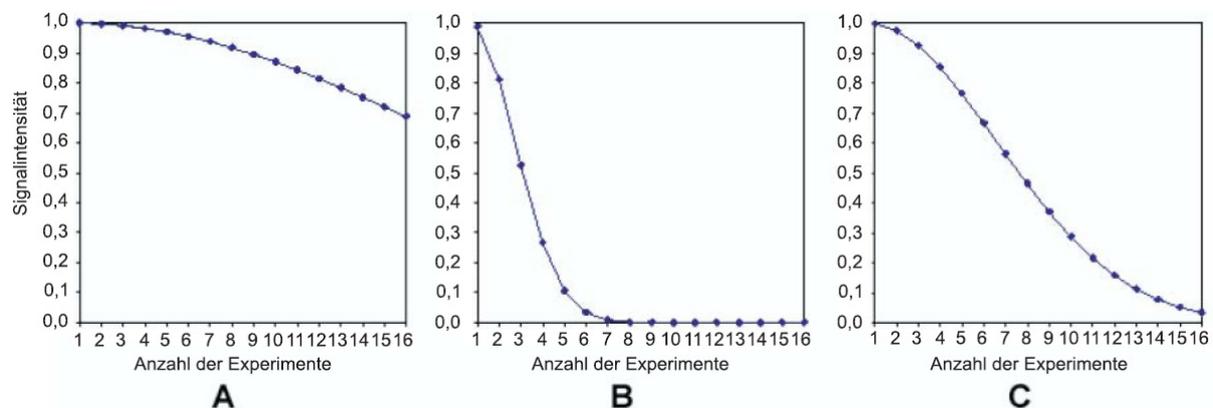


Abbildung 3-19: Beispiele für die Abnahme der Signalintensitäten im Rahmen der Parameteroptimierung; A: δ und Δ zu kurz gewählt; B: δ und Δ zu lang gewählt; C: δ und Δ sind optimal¹⁷⁵

Die im Rahmen dieser Arbeit angewendete LED-Methode (Longitudinal Eddy Current Delay)¹⁷⁶ ist eine modifizierte Version der PFG-Stimulated Echo-Methode (PFG-STE). Die PFG-STE-Sequenz erzeugt im Gegensatz zum oben beschriebenen PGSE-Experiment ein Echo, das unabhängig von der T_2 -Relaxationszeit ist und bei dem ein Dephasieren durch Spin-Spin-Kopplung eliminiert worden ist. Auf diesem Wege konnten die bedeutenden Nachteile der PGSE-Technik umgangen werden, bei der das Dephasieren

bei koppelnden Kernen neben der Diffusion auch von der T_2 -Relaxation abhängt. Außerdem limitiert die T_2 -Relaxation die Diffusionszeit und dadurch die Anwendbarkeit der PSGE-Methode bezüglich der Molmasse der zu untersuchenden Substanz¹⁷³.

Mit Hilfe der DOSY-NMR-Spektroskopie konnte im Rahmen dieser Arbeit u. a. Beckhams Aussage bezüglich der Signalverbreitung und Tieffeldverschiebung der OH-Signale als Beweis für eine erfolgreiche Komplexierung bestätigt werden¹⁵³. Deshalb wurden nur für ausgewählte Beispiele DOSY-NMR-Spektren aufgenommen, zur Kontrolle reichten später schon die ^1H -NMR-Spektren aus. Bei der Darstellung der DOSY-NMR-Spektren werden die Signale eines ^1H -NMR-Spektrums (x-Richtung) gegen den dekadischen Logarithmus ihres Diffusionskoeffizienten $\log D$ (y-Richtung) aufgetragen.

Zur Aufnahme der Spektren wurde im allgemeinen DMSO- d_6 verwendet, zwar hemmt seine relativ hohe Viskosität die Diffusion der Moleküle, doch schränkt die schon mehrfach angesprochene, schlechte Löslichkeit der PEG-Polyrotaxane die Wahl erheblich ein. Nachfolgende Beispiele zeigen u. a. dass die Trennung der Signale von freiem und aufgefädeltm α -CD erfolgreich war und somit die Bildung der Polyrotaxane eindeutig bewiesen ist. Weiterhin konnte eine deutliche Signalverbreiterung bei aufgefädelten Cyclodextrinen bestätigt werden. Somit sind ^1H -NMR-Spektren als Beweis für eine Komplexierung von PEG durch α -CD ausreichend.

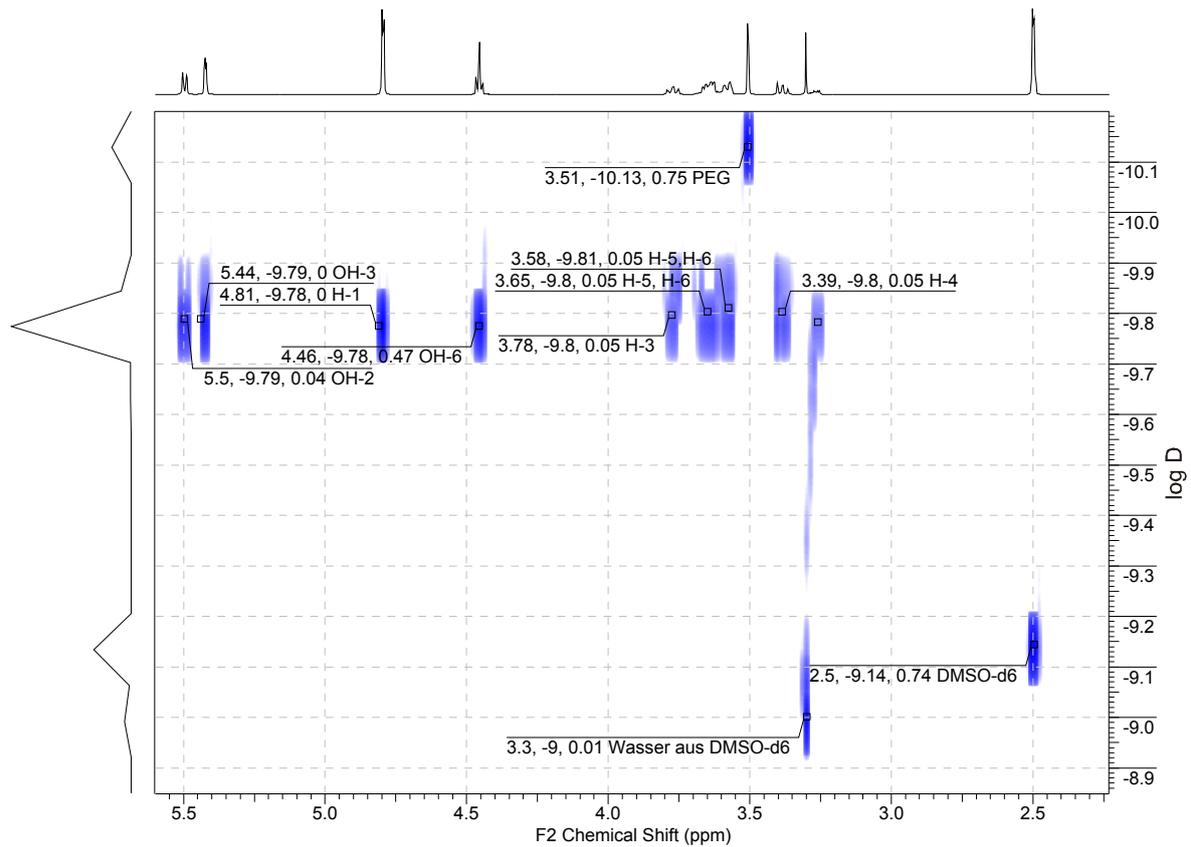


Abbildung 3-20: DOSY-NMR-Spektrum eines Gemisches aus PEG_{10k} und freiem α -Cyclodextrin in DMSO-d₆; Signalbeschriftung (chemische Verschiebung [ppm], log D, Signalintensität)

Abbildung 3-20 zeigt ein DOSY-NMR-Spektrum eines Gemisches aus PEG_{10k} und freiem α -Cyclodextrin. Das Signal des PEG-Rückgrads bei 3,51 ppm ist mit einem log D von $-10,13$ deutlich von den Signalen des freien CD, die einen log D von ca. $-9,8$ besitzen isoliert. Die Signale von aufgefädelttem CD sollten dagegen den gleichen log D wie PEG haben, da es sich ja schließlich um ein und dasselbe Molekül handelt. Abbildung 3-21 zeigt eine Signalaufspaltung zwischen freiem und aufgefädelttem CD, allerdings sind die Signale vermutlich aufgrund von Wechselwirkungen zwischen beiden etwas verschwommen und laufen teilweise ineinander.

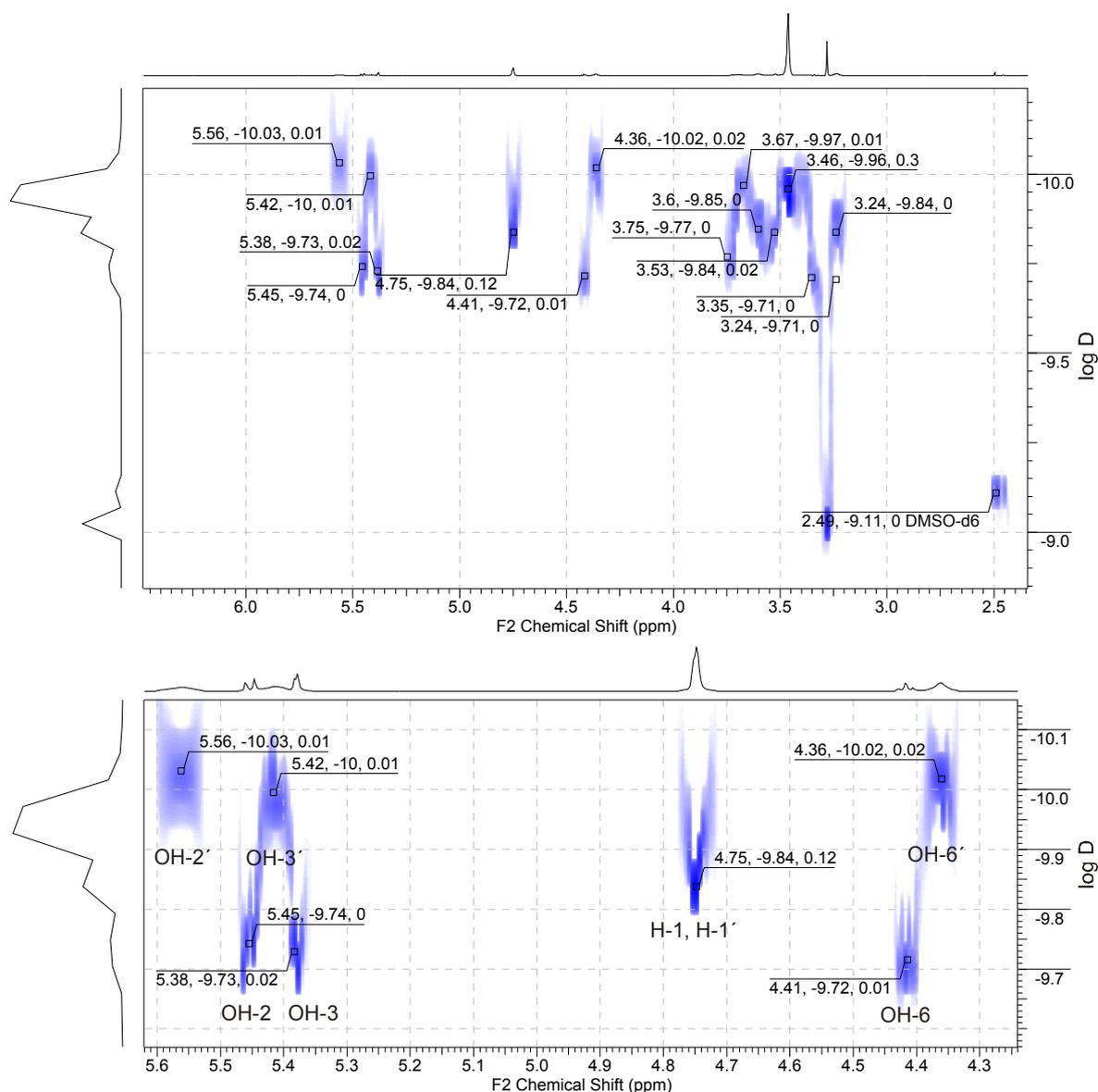


Abbildung 3-21: DOSY-NMR-Spektrum eines Gemisches aus PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (**9**) (10 kDa) und freiem α -Cyclodextrin in DMSO-d₆ (oben) mit einem vergrößerten Ausschnitte der OH-Signale (unten); Signalbeschriftung (chemische Verschiebung [ppm], log D, Signalintensität)

Mit besonderem Augenmerk auf den in Abbildung 3-21 gezeigte, vergrößerte Ausschnitt des Bereichs zwischen 4,3 ppm und 5,6 ppm, können die scharfen Dupletts von OH-2 und OH-3 bei 5,38 und 5,45 ppm, sowie das Tripletts von OH-6 bei 4,41 ppm recht eindeutig freiem α -CD zugeordnet werden. Die breiten Signale bei 5,56 ppm, 5,42 ppm und 4,36 ppm, die gegenüber den scharfen leicht verschoben sind, gehören dann

entsprechend den Cyclodextrinmolekülen des Polytrotaxans. Zur besseren Veranschaulichung wird in Abbildung 3-22 noch einmal das dazugehörige ^1H -NMR-Spektrum gezeigt, ebenso wie in Abbildung 3-21 tritt nur ein Signal für H-1 auf, welches im DOSY-Spektrum sogar in die Mitte, zwischen die ansonsten separierten Signale fällt.

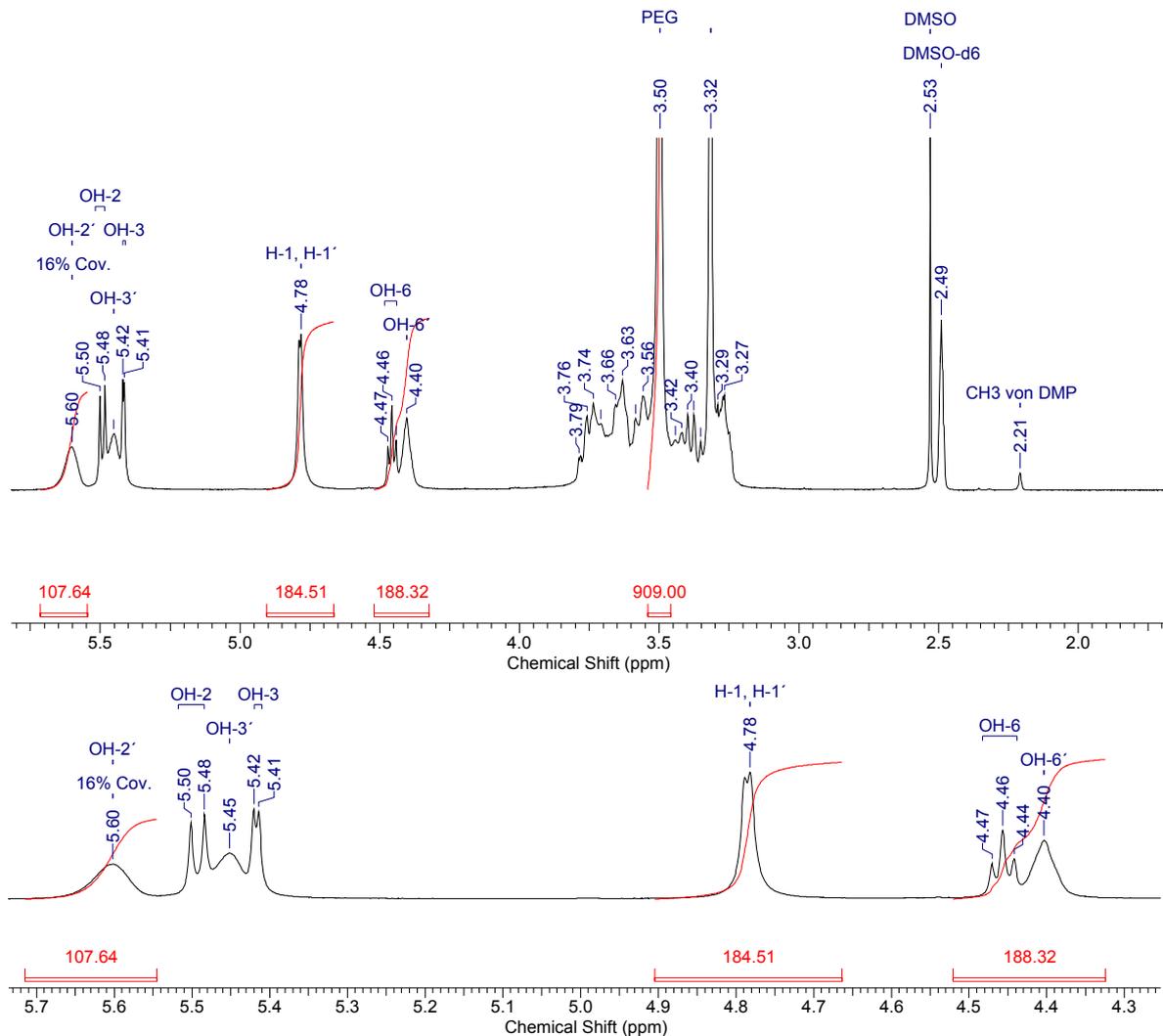


Abbildung 3-22: ^1H -NMR-Spektrum der Probe aus Abbildung 3-21 in DMSO-d_6 mit vergrößertem Ausschnitt der OH-Signale (unten)

Die beiden nachfolgenden Abbildungen repräsentieren noch einmal die reinen Polytrotaxane PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (**9**) (Abbildung 3-23) und PEG-Naph₂-rotaxa- α -CD (**11**) (Abbildung 3-24).

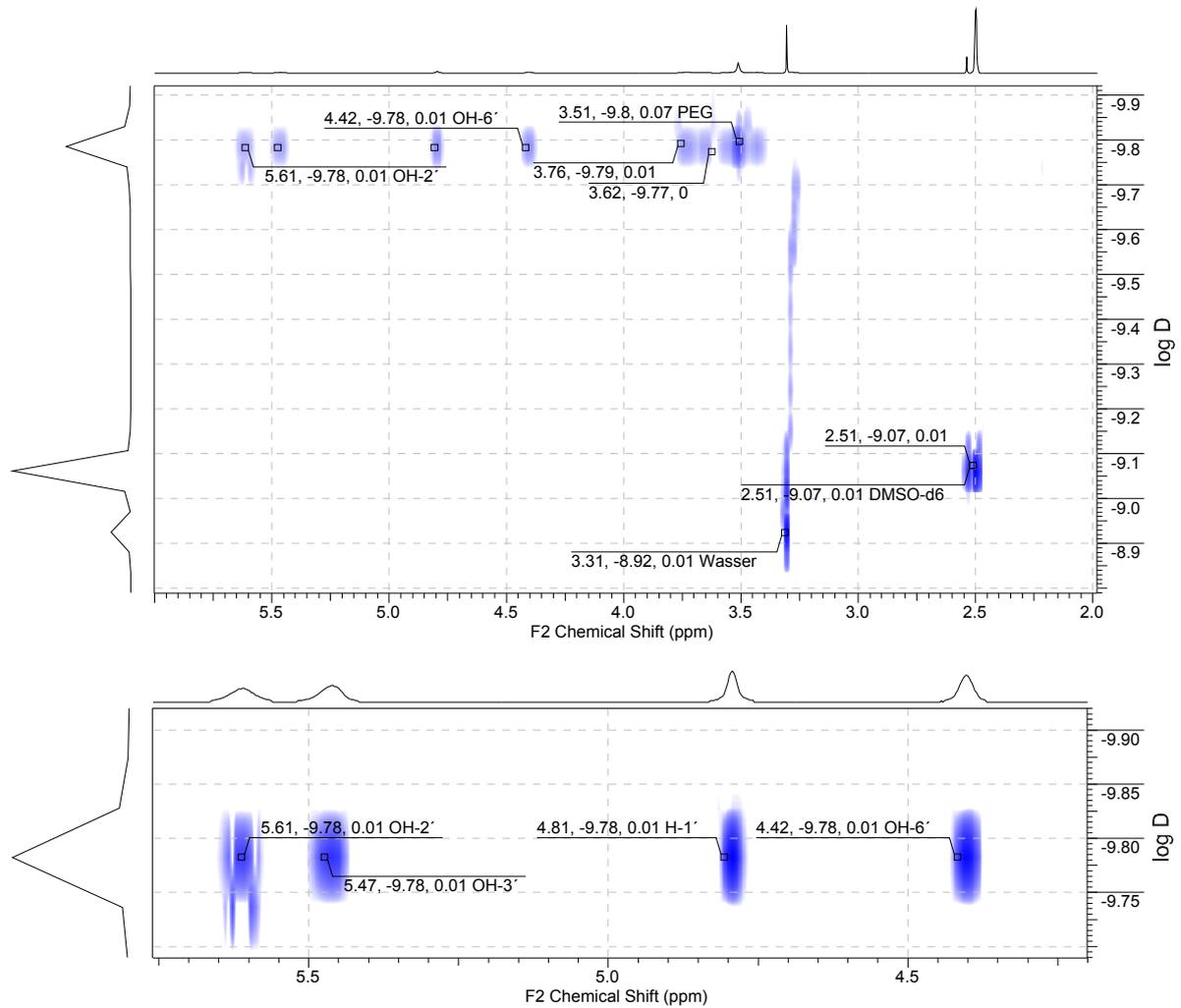


Abbildung 3-23: DOSY-NMR-Spektrum von reinem PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (9) in DMSO-d₆

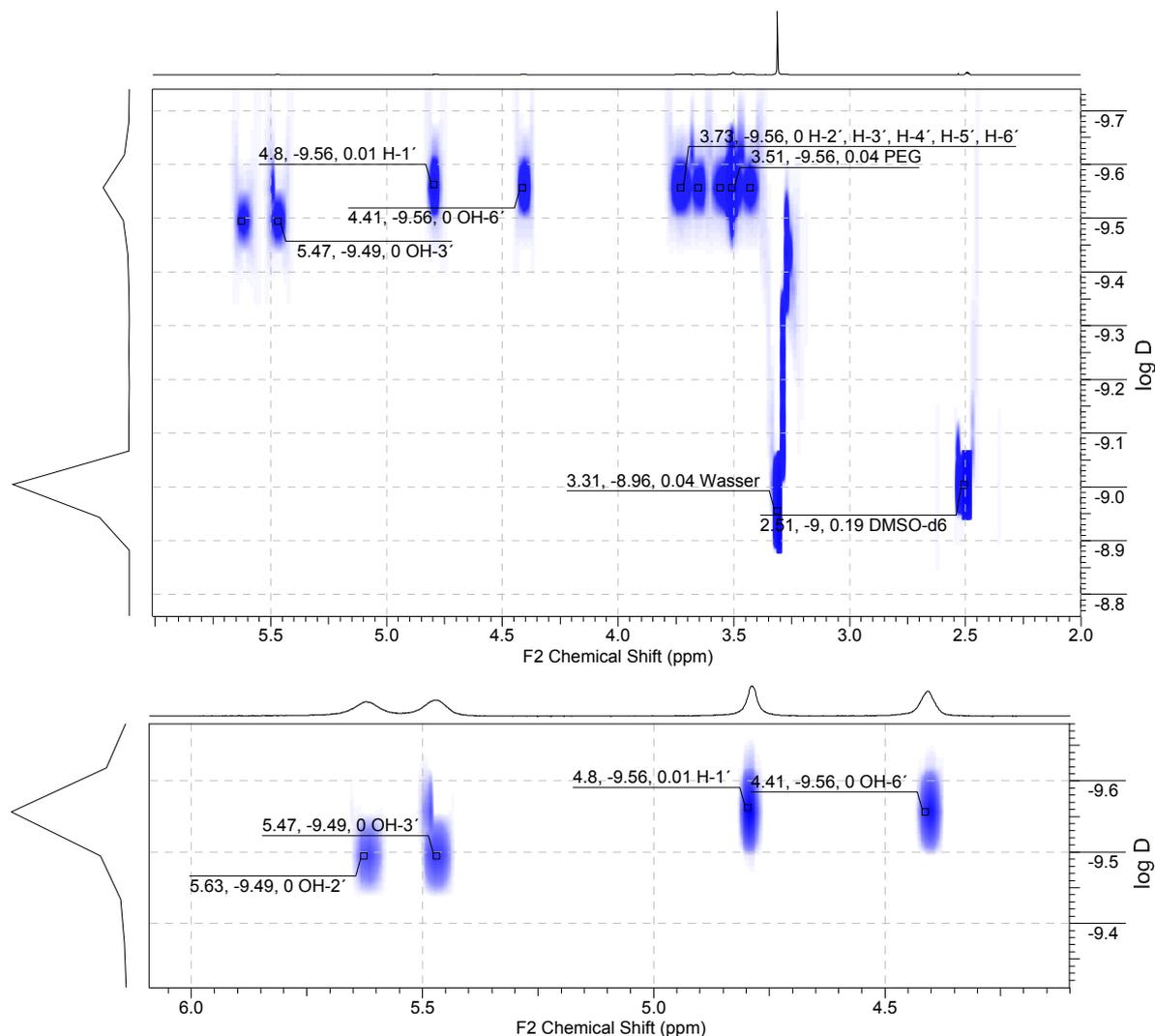


Abbildung 3-24: DOSY-NMR-Spektrum von PEG-Naph₂-rotaxa- α -CD (**11**) in DMSO-d₆

In Abbildung 3-24 fällt auf, dass die Signale von OH-2' und OH-3' mit einem log D von -9,5 leicht verschoben sind gegenüber einem log D von -9,56 für die restlichen Signale. Allerdings geht man hier trotzdem von einer erfolgreichen Darstellung des Polyrotaxans aus, da für ein Gemisch beider Komponenten ein größerer Unterschied der log D-Werte von ca. 0,3 zu erwarten wäre (siehe Abbildung 3-20).

Zusammenfassung

Im Rahmen der Reproduktion der Polyrotaxansynthese nach Beckham mit 3,5-Dimethylphenol konnten zwei weitere Stoppergruppe, α -Naphthol und 3,4,5-Trimethoxybenzylamin, erfolgreich zur Rotaxanierung ausgehend von PEG-bistosylat mit Molmassen von 10 kDa und 35 kDa eingesetzt werden. Mit Hilfe von DOSY-NMR-Spektroskopie, die Beckham schon als Nachweis für die Komplexierung anwendete, konnte die Stabilität der entstandenen Polyrotaxane bestätigt werden. Ein Vergleich von Gemischen aus PEG, Polyrotaxan und freiem α -CD bekräftigte in diesem Zusammenhang Beckhams Aussagen über die Signalverbreiterung und Tieffeldverschiebung der Cyclodextrinsignale im ^1H -NMR-Spektrum. Die Belegungsgrade, die durch Vergleich der Integration des H-1 Signals mit dem des PEG-Signals erhalten wurde, zeigten für 3,5-Dimethylphenol als Stopper mit Werten zwischen 30 – 35 % eine gute Übereinstimmung mit Beckham. Die neuen Stopper lieferten zwar annehmbare Belegungsgrade zwischen 20 – 24 % und Ausbeuten von 20 – 30 %, konnten DMP jedoch nicht überbieten. Die geringere Belegung wurde auf die Nukleophilie und die Konzentration der reaktiven Spezies in Lösung zurückgeführt. Aus diesem Grund entschied man sich für PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (**9**) mit PEG – Molmassen von 10 kDa und 35 kDa als Ausgangspunkt für weitere Modifikationen.

3.4 Herstellung des Polyrotaxanmakroinitiators und Bildung der Polyrotaxan brushes mittels ATRP

Neben der Aufklärung des Auf – und Abfädelmechanismus befassten sich in den letzten Jahren einige Wissenschaftler mit der Erweiterung des Anwendungsspektrums für PEG-Polyrotaxane durch Modifikation der aufgefädelten Cyclodextrine. Allerdings schränkte die schlechte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln dieses Vorhaben stark ein. Auf die Verwendung von DMSO sollte in diesem Zusammenhang möglichst verzichtet werden, da es zum einen in Gegenwart vieler funktioneller Gruppen zu Nebenreaktionen, wie z. B. Oxidationen, kommen kann und zweitens erschwert es die Aufarbeitung und Isolierung des Produkts erheblich. Eine andere Möglichkeit zur Synthese modifizierter Polyrotaxane bestünde darin, schon für die Bildung der Einschlussverbindungen funktionalisierte α -Cyclodextrine zu verwenden, allerdings zeigten die Kinetiken für Polyrotaxane mit 2-HP- α -CD, dass in diesem Fall niedrige Belegungsgrade zu erwarten sind. Erst Ito und Araki konnten durch Übertragung von Lösungsmittelgemischen, wie sie aus der Cellulosechemie bereits bekannt waren, erste Erfolge auf diesem Gebiet präsentieren^{164,165,177}. In der Regel handelt es sich bei diesen Lösungsmittelgemischen um anorganische Salze oder Salzlösungen, wie z. B. ionische Flüssigkeiten, LiCl in Dimethylacetamid (DMAc) oder eine wässrige Kalziumrhodanit-Lösung. Die Ionen unterbinden hierbei die Wasserstoffbrücken zwischen den Cyclodextrinen und fördern dadurch die Löslichkeit. So gelang es ihnen eine Reihe von Polyrotaxanderivaten herzustellen, die nun wiederum in vielen organischen Lösungsmitteln löslich waren. Auf der Basis dieser neuen Möglichkeiten versuchte man in der vorliegenden Arbeit durch die Herstellung von Polyrotaxan brushes über Atom Transfer Radikal Polymerisation (ATRP) neue, wissenschaftlich interessante Strukturtypen zu entwickeln. Darüberhinaus verspricht man sich künftig auf diesem Weg die Zugänglichkeit einer neuen Klasse von

Graftcopolymeren mit ähnlich herausragenden Eigenschaften, wie sie schon für „Sliding-gels“^{43,167-169} bekannt sind und einem ebenso breiten Anwendungsspektrum, wie man es für manche, topologisch einzigartige Copolymere, wie z. B. Starpolymere oder Brushpolymere kennt. Ein Grund, warum sich für die ATRP entschieden wurde, ist ihre, verglichen mit anderen Verfahren (SFRP, RAFT), größere Monomerflexibilität und Produktvielfalt in Verbindung mit einer guten Polymerisationskontrolle⁸⁴.

Anfang 2008 publizierten Ito und Araki die erste erfolgreiche Synthese von sog. „Sliding Graft Copolymeren“ über Ringöffnende Polymerisation (ROP) mit ϵ -Caprolacton¹⁷⁸. Es handelt sich hierbei um Graftcopolymere, die auf demselben Aufbauprinzip wie die Polyrotaxan brushes beruhen, allerdings mit kürzeren, oligomeren Seitenketten (10 – 20 Monomereinheiten). Trotz der ähnlichen Struktur ist der Begriff „Sliding Graft Copolymer“ für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Graftcopolymere eher unpassend. Die deutlich längeren Seitenketten (50 – 90 Monomereinheiten) und deren abstoßende Wechselwirkungen schränken die Mobilität („Sliding“) der Cyclodextrine so weit ein, dass sie lokal fixiert werden. Aus diesem Grund wurde hier der Begriff „Polyrotaxan brush“ eingeführt, zur Differenzierung der Begriffe dient ein Vergleich zwischen mittlerem Fadenendenabstand der Seitenketten und dem mittleren Abstand der Verpfropfungspunkte. Wenn man von einer nahezu vollständigen Streckung der Seitenketten ausgeht, ist der mittlere Fadenendenabstand der hergestellten Polyrotaxan brushes ca. 10 Mal größer als ihr mittlerer Abstand der Verpfropfungspunkte zwischen zwei benachbarten CDs (ca. 7 PEG Einheiten pro CD).

Zur Durchführung der ATRP hat man sich aus mehreren Gründen für das System $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ entschieden; zum einen ist man durch die Kenntnis des Ligandeneinflusses in der Lage sein System an die gegebenen Bedingungen anzupassen⁸⁵, zum zweiten ist es, nicht zuletzt wegen seiner großen Ligandenbibliothek, auf viele unterschiedliche Monomere (Acrylate^{123,124,179}, Methacrylate^{92,180,181}, Styrol^{124,182,183}, Acrylamide¹⁸⁴)

anwendbar. Um die unterschiedlichen Einflüsse der einzelnen Komponenten auf die Polymerisation zu klären, wurde der Cu-katalysierte Atom Transfer Prozess noch einmal schematisch in Abbildung 3-25 dargestellt.



Teilreaktionen

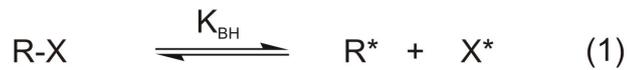


Abbildung 3-25: Schematische Darstellung des Cu-katalysierten Atom Transfer Prozess⁸⁵

In der oben dargestellten Abbildung wird die Gleichgewichtskonstante K_{ATRP} als Produkt der Gleichgewichtskonstanten aller Teilreaktionen ausgedrückt. Weiterhin ist bekannt, dass K_{ATRP} in direktem Zusammenhang mit der Polymerisationsgeschwindigkeit R_P steht und diese über die Konzentration der reaktiven Kettenträger entscheidend bestimmt (Formel 3-15).

$$R_P = k_P K_{\text{ATRP}} \frac{[\text{RX}][\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_n]}{[\text{XCu}^{\text{II}}\text{L}_n]} [\text{M}] \quad \text{Formel 3-17}$$

mit

$$K_{\text{ATRP}} \frac{[\text{RX}][\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}_n]}{[\text{XCu}^{\text{II}}\text{L}_n]} = [\text{R}^*] \quad \text{Formel 3-18}$$

Der ATRP-Katalysator hat dabei den stärksten Einfluss auf das Gleichgewicht, er bestimmt sowohl das Redoxpotential über die Gleichgewichtskonstanten K_{ET} und K_{EA} , wie auch die Konzentration von $XCu^{II}L_n$ durch seine Affinität zum Halogenatom (Gleichung (4) mit K_X). Im Allgemeinen geben auf Kupferbromid basierende Katalysatoren, aufgrund der höheren Geschwindigkeitskonstante für den Deaktivierungsschritt (k_{deact}), eine bessere Polymerisationskontrolle als ihre Chloranaloga, da die reaktiven Kettenträger nach einem Wachstumsschritt schneller in die desaktivierte Spezies überführt werden. Eine größere Gleichgewichtskonstante K_{ATRP} bewirkt zudem eine höhere Polymerisationsgeschwindigkeit R_P , weshalb man sich für die Anwendung von Kupferbromid als Cu^I -Spezies entschieden hat. K_{ATRP} liegt dabei immer noch weit auf Seiten der inaktiven Spezies.

Die Wahl des Liganden bestimmt durch die beiden Komplexstabilitätskonstanten (Bruttobildungskonstanten) β^I und β^{II} wesentlich die Konzentration des Kupferkomplexes in beiden Oxidationsstufen. Um eine hohe Reaktivität für die ATRP zu gewährleisten, sollte das Verhältnis β^{II}/β^I so groß wie möglich sein, natürlich müssen auch beide Stabilitätskonstanten alleine betrachtet eine gewisse Größe besitzen⁸⁵. Substituenten mit Elektronendonoreffekten des Liganden bewirken eine Erhöhung der Stabilität der $Cu(II)$ -spezies (HSAB-Prinzip siehe Kap. 1.3) und damit eine Zunahme von K_{ATRP} , wodurch die Polymerisationsgeschwindigkeit gemäß Formel 3-15 ebenfalls zunimmt. Die Stabilisierung einer bestimmten Oxidationsstufe hat einen direkten Einfluss auf das Redoxpotential, so stellte sich heraus, dass die Bestimmung des Redoxpotentials mittels Cyclovoltammetrie (CV) eine gute Möglichkeit zur Charakterisierung der Aktivität der ATRP-Katalysatoren darstellt¹⁴¹. Auf diese Weise konnten z. B. die oben angesprochenen Substituenteneffekte geklärt werden, wobei das Reduktionsvermögen von Cu^IL_n mit zunehmendem Donoreffekt des Liganden zunimmt, erkennbar am sinkenden Redoxpotential (Tabelle 1.3)^{141,185,186}. Verzweigte Substituenten

zeigen in diesem Zusammenhang einen stärkeren Donoreffekt¹⁸⁷. Demnach nehmen die Katalysatoraktivität und die Polymerisationsgeschwindigkeit R_P mit steigendem Reduktionsvermögen und sinkendem Redoxpotential zu. Abbildung 3-26 zeigt einige ausgewählte Beispiele N-haltiger Chelatliganden, die bereits erfolgreich in der Cu-katalysierten ATRP eingesetzt wurden. Die stärkeren Donoreffekte der aliphatischen Vertreter (PMDETA, HMTETA) führen dabei, verglichen mit den Pyridylderivaten, zu einer höheren Polymerisationsgeschwindigkeit R_P . Im Einklang mit den Donoreffekten steht ebenfalls die Zähnnigkeit der Liganden – eine höhere Anzahl an bindenden Ligandatomen bedeutet nichts anderes als höhere Donoreffekte.

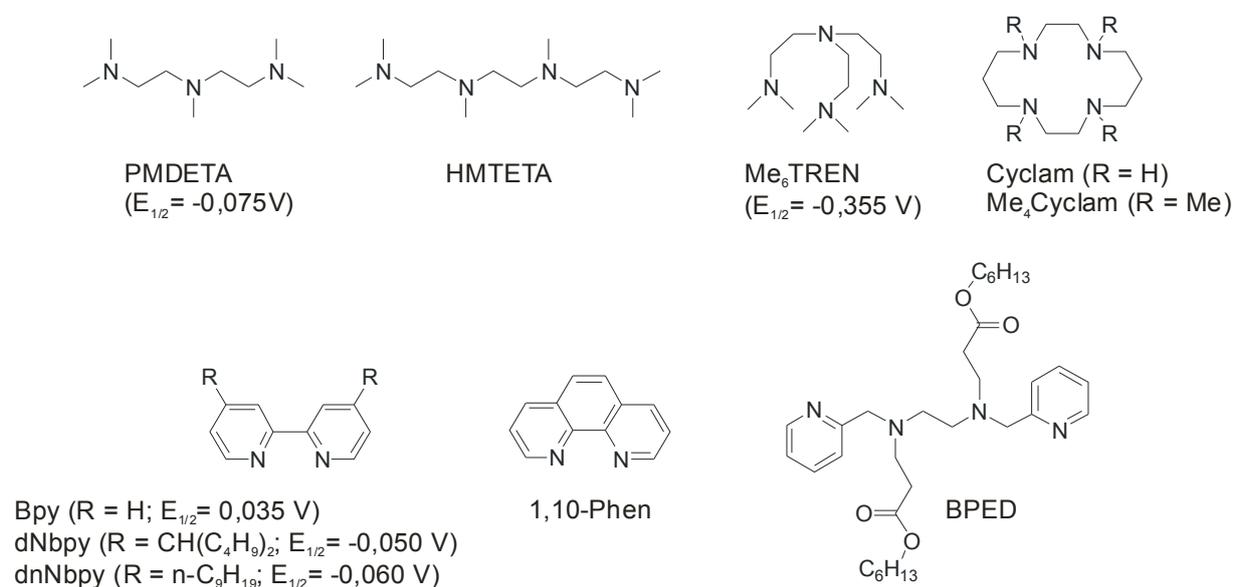


Abbildung 3-26: Beispiele einiger N-Chelatliganden mit ihren Redoxpotentialen

Anfangs kamen in der ATRP überwiegend Bipyridyl (bipy) und seine Alkylderivate aufgrund ihrer guten Löslichkeit in damals überwiegend eingesetzten, unpolaren Lösungsmitteln zum Einsatz^{119,123,124}. 1,10-Phenanthrolin (1,10-Phen) konnte aus demselben Grund überzeugen. Die aliphatischen Liganden PMDETA und HMTETA zeichnen sich durch eine hohe Reaktionskontrolle und Polymerisationsgeschwindigkeit in Polymerisationen mit Styrol, Methylacrylat und Methylmethacrylat aus¹⁸⁸.

N,N'-Bis(pyridin-2-ylmethyl-3-hexoxo-3-oxopropyl)ethan-1,2-diamin (BPED) nimmt bezüglich der Katalysatoraktivität eine Mittelstellung ein, da sowohl ein Pyridylanteil als auch ein aliphatischer Anteil vertreten ist. Die Liganden Me₆TREN und Cyclam bzw. Me₄Cyclam bilden als verzweigte aliphatische N-Liganden die aktivsten Katalysatoren, wurden aber sowohl aus Kostengründen, als auch aufgrund der zu hohen Reaktivität der entsprechenden Cu^I-Komplexe nicht eingesetzt⁸⁵.

3.4.1 Modifikation der Polyrotaxane zum ATRP – Makroinitiator

Zur Bildung der Makroinitiatoren kamen 2-Bromisobutyrylbromid (2-Bib) und 2-Chlorpropionylchlorid (2-Cp) zum Einsatz. Sie gehören zur Klasse der α -Halogencarbonsäurederivaten und werden häufig zur Synthese von ATRP-Makroinitiatoren eingesetzt, da sie sich aufgrund ihrer aktivierten Carboxylgruppe sehr gut zur Funktionalisierung eignen^{144,189-191}. Darüber hinaus garantiert die zur C – X Bindung benachbarte Carboxylgruppe wegen ihrer Akzeptoreigenschaft eine leichte homolytische Spaltung. So sind z. B. Sternpolymere auf α -D-Glukose – respektive β -Cyclodextrinbasis bekannt, die ausgehend von Heptakis-[2,3,6-tri-O-(2-bromisobutyryl)]- β -cyclodextrin mit verschiedenen Monomeren synthetisiert wurden¹⁹²⁻¹⁹⁵. Insbesondere Arbeiten von A. H. E. Müller und D. M. Haddleton dienen hier als Orientierung^{196,197}. Deshalb wurde im Vorfeld erst einmal die Funktionalisierung mit nativem α -Cyclodextrin durchgeführt und später zur Beurteilung der Polyrotaxanmakroinitiatoren herangezogen.

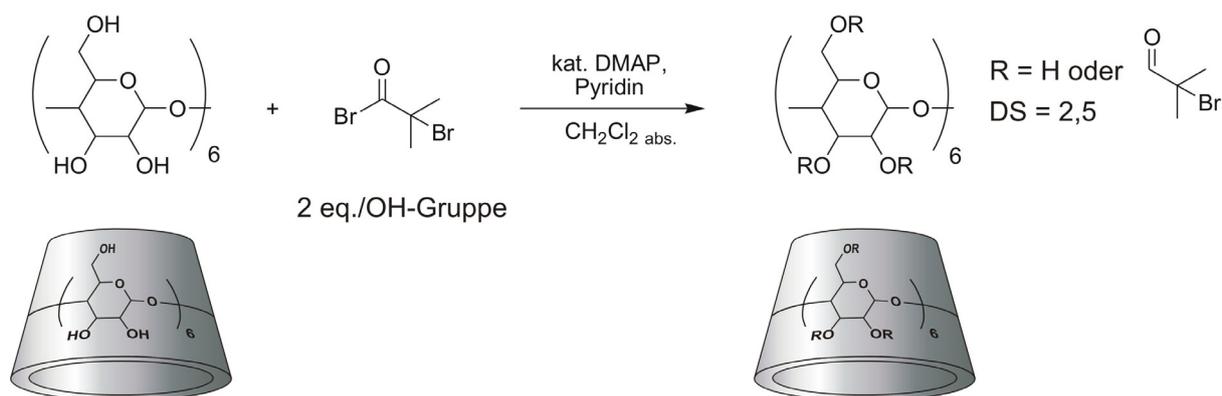


Abbildung 3-27: Reaktionsschema für die Synthese von Hexakis-[2,3,6-tri-O-(2-bromoisobutyryl)]- α -cyclodextrin

Abbildung 3-27 zeigt das Reaktionsschema für die Bildung des Makroinitiators Hexakis-[2,3,6-tri-O-(2-bromoisobutyryl)]- α -cyclodextrin nach A. Müller¹⁹⁷. Hierzu wird α -Cyclodextrin mit 2 Äquivalenten pro OH-Gruppe 2-Bromoisobutyrylbromid in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP und einem Überschuss an Pyridin in wasserfreiem Methylenchlorid bei Raumtemperatur umgesetzt. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde anschließend noch 2 – 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Funktionalisierung verlief nahezu quantitativ mit Substitutionsgraden DS um 2,5 pro Glucoseeinheit und Ausbeuten zwischen 20 – 30 % nach der Aufreinigung, was in etwa den Ergebnissen von A. Müller entspricht. Die Bestimmung des Substitutionsgrades erfolgte durch ¹H-NMR-Spektroskopie, wobei das breite Signal der Methylgruppen des 2-Bromoisobutyrylrestes bei 1,8 – 1,9 ppm gegen das komplette Cyclodextringerüst von 3,5 – 5,4 ppm integriert wurde. Im Falle einer vollständigen Umsetzung mit einem DS von 3,0 erhält man für die Methylgruppen des Initiatorrestes einen Integrationswert von 18, wenn man das Integral für das CD-Gerüst auf 7 Protonen setzt.

Die Umsetzungen mit Polyrotaxanen dagegen wurden gemäß den Funktionalisierungen von Ito/Araki in einer 8 % igen LiCl Lösung in DMAc mit 1,3 – 8 Äquivalenten pro OH-Gruppe 2-Bromoisobutyrylbromid durchgeführt (siehe Tabelle 3.14). Anfangs wurde, ähnlich wie bei der

Synthese von Hexakis-[2,3,6-tri-O-(2-bromisobutyryl)]- α -cyclodextrin, gegen Ende der Reaktion 2 – 3 h auf 60°C erhitzt, worauf allerdings später aus Stabilitätsgründen verzichtet wurde. Zur Herstellung der Makroinitiatoren wurden nur die im Rahmen der Beckham-Route synthetisierten Polyrotaxane PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (**9**) mit den PEG-Molmassen 10 kDa und 35 kDa verwendet. Die Ermittlung der Zusammensetzung zwischen Polyrotaxan und 2-Bib bedarf nun der Festlegung einer neuen Monomereinheit und der Angabe einer durchschnittlichen Molmasse. Durch die Kenntnis des Belegungsgrades und unter der Annahme einer homogenen Verteilung der Cyclodextrine auf der Polymerkette definiert sich die Monomereinheit über das stöchiometrische Verhältnis q_{exp} . Eine Monomereinheit umfasst also die Anzahl an Ethylenoxid-Einheiten, die genau ein Cyclodextrinmolekül statistisch gesehen beherbergen. Damit ergibt sich für die Molmasse der neuen Wiederholeinheit:

$$M_{PR} = M_{\alpha-CD} + q_{\text{exp}} \cdot M_{\text{Ethylenoxid}} \quad \text{Formel 3-19}$$

Im Falle einer 30 % igen Belegung mit q_{exp} von ungefähr 6 – 7 erhält man dann Molmassen M_{PR} um 1300 g/mol.

Generell wurden die Reaktionsbedingungen aus den Versuchen mit nativem α -Cyclodextrin übernommen. Mit 2 eq. pro OH-Gruppe 2-Bromisobutyrylbromid erhielt man Substitutionsgrade DS zwischen 1,2 – 1,3 pro Glucoseeinheit mit einer Ausbeute von ungefähr 90 %. Eine Steigerung des Substitutionsgrades durch Erhöhen der Äquivalentmenge bis auf 8 eq. pro OH-Gruppe brachte keinen Erfolg. Auch hier konnte lediglich ein DS von 1,3 erzielt werden, sodass künftig weiterhin alle Umsetzungen mit 2 eq. durchgeführt wurden. Tabelle 3.14 zeigt einige repräsentative Umsetzungen mit PEG_{10k} und PEG_{35k} und deren Ergebnisse.

Tabelle 3.14: Übersicht der Ergebnisse zur Herstellung des 2-Bib-Makroinitiators (**12**)

M_{PEG} kDa	Äquivalente/OH 2-Bib	M_{PR} [g/mol]	$q_{\text{exp.}}$	DS	Ausbeute [%]
10	1,3	1276	6,9	1,04	71
10	2	1268	6,7	1,29	76
10	8	1268	6,7	1,34	78
35	2	1239	6,1	1,32	89

Umsetzungen mit 2-Chlorpropionylchlorid (2-Cp) führten zu ähnlichen Ergebnissen. Allerdings hat man sich später auf den 2-Bib – Makroinitiator **12** festgelegt, weshalb Umsetzungen mit 2-Cp deutlich weniger vertreten sind. Die Festlegung auf 2-Bib ist dadurch begründet, dass die C – Br Bindung leichter homolytisch gespalten werden kann, außerdem ist ein Halogenaustausch bei Verwendung eines Cl – Initiators in Verbindung mit CuBr bekannt, der sich hemmend auf die Startreaktion auswirkt. Zum Vergleich sind beide Makroinitiatoren noch einmal in Tabelle 3.15 gegeneinander gestellt.

Tabelle 3.15: Vergleich der Ergebnisse zwischen 2-Bib und 2-Cp als Initiatorgruppe für PEG_{10k}

Initiator- gruppe	Äquivalente/OH	M_{PR} [g/mol]	$q_{\text{exp.}}$	DS	Ausbeute [%]
2-Bib	2	1268	6,7	1,3	76
2-Cp	2	1276	6,9	1,4	50

Der etwas höhere Substitutionsgrad für den 2-Cp-Makroinitiator **13** sollte dabei nicht überbewertet werden, da der DS über ¹H-NMR-Spektroskopie mit der von Müller et. al. vorgestellten Methode auch nur ungefähr bestimmt werden konnte¹⁹⁷, da das Methylsignal der Initiatorgruppe bei 1,7

– 1,8 ppm gegen das CD-Gerüst integriert werden muss. Im Falle der Polyrotaxan-Makroinitiatoren sind die CD-Signale nun oft stark verbreitert, sodass es diesbezüglich zu Abweichungen in der Integration kommen kann. Durch Vergleich von NMR-Messungen mit ein und demselben Makroinitiator wurden Unterschiede des DS von 0,1 – 0,2 festgestellt. Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 3-28 ein übliches ^1H -NMR-Spektrum für den 2-Bib-Makroinitiator **12** und die Integration zur Bestimmung des Substitutionsgrades.

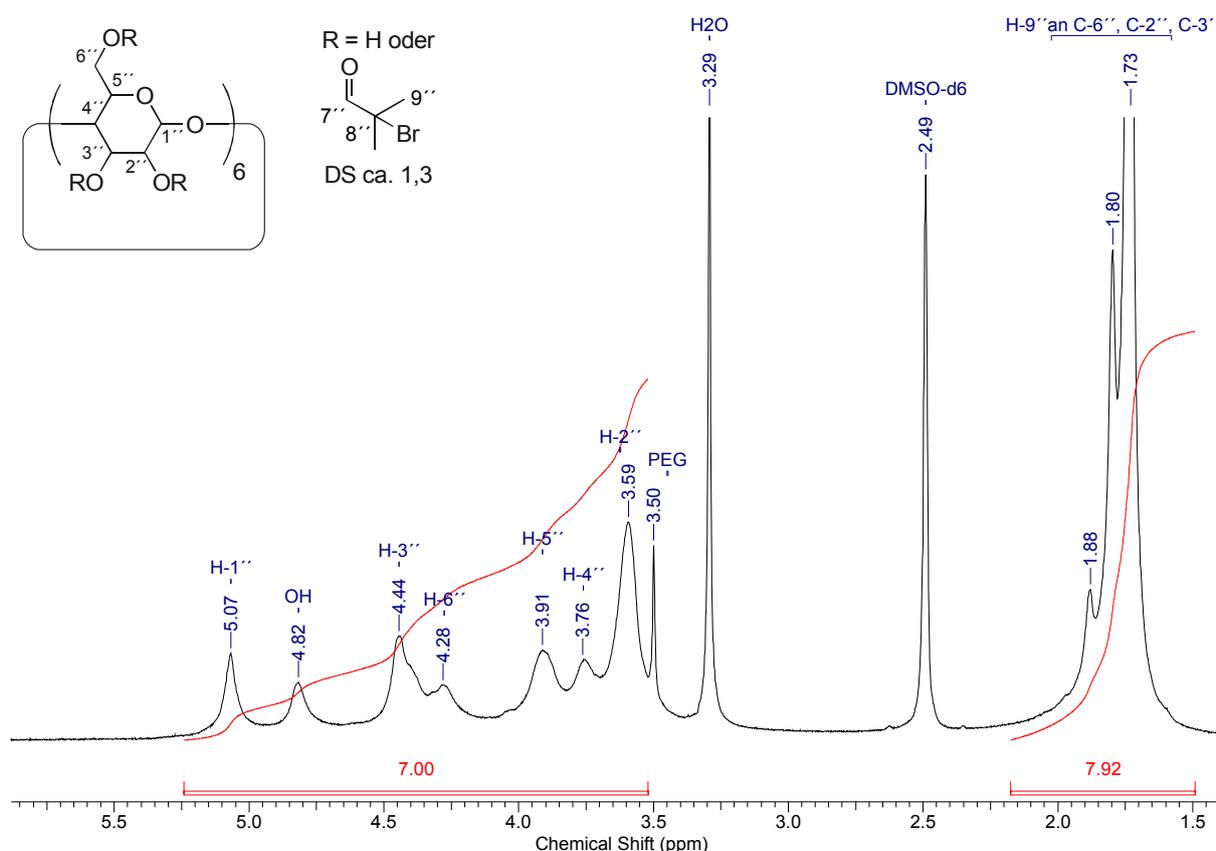
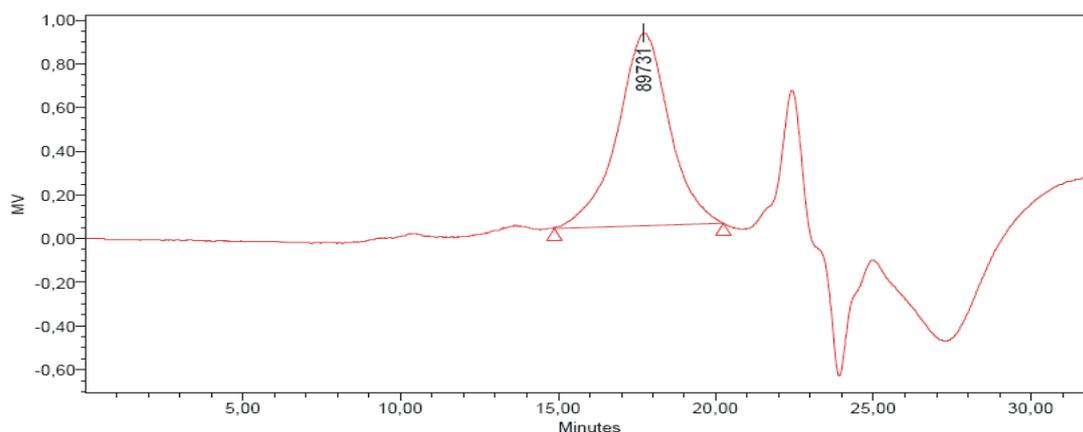


Abbildung 3-28: ^1H -NMR-Spektrum eines Makroinitiators mit 2-Bromisobutyryl als Initiatorgruppe, gemessen in DMSO-d_6

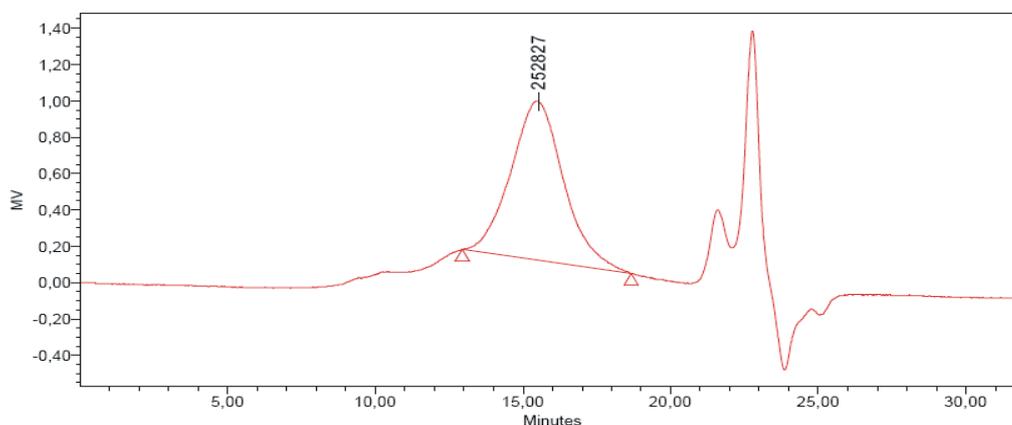
Um die Stabilität der Makroinitiatoren zu überprüfen, wurden in einigen Fällen die molaren Massen mittels GPC bestimmt, da die Abnahme der Signalintensität des PEG-Signals bei 3,50 ppm einen Verlust an PEG vermuten ließ. Tatsächlich zeigten manche GPC-Messungen geringe Mengen einer Verunreinigung mit einer Molmasse von ca. 1000 – 2000 Da,

welche durchaus im Bereich von freiem, substituiertem α -CD liegt. Man schlussfolgerte daraus, dass die Funktionalisierung bei erhöhter Temperatur vermehrt zum Abfädeln führt, sodass künftig, wie oben bereits erwähnt, nur noch bei Raumtemperatur gearbeitet wurde. Die Erniedrigung der Temperatur wirkte sich dabei nicht negativ auf den Substitutionsgrad aus. Abbildung 3-29 zeigt die GPC-Kurven für den bei Raumtemperatur hergestellten 2-Bib-Makroinitiator mit den PEG-Molmassen 10 kDa und 35 kDa. Die angegebenen Molmassen liegen in etwa im Bereich der zu erwartenden Werte von ca. 80 kDa für PEG_{10k} und 290 kDa für PEG_{35k}. Die Abweichungen können u. a. dadurch entstehen, dass der hydrodynamische Radius im Falle der Polyrotaxane, aufgrund der Streckung der PEG-Kette durch das Auffädeln, größer als der des Standards ist. Da bei der konventionellen GPC-Methode die Molmassen über eine Polystyrol-Kalibrierkurve ermittelt wurden, besteht die Möglichkeit, dass deshalb verfälschte Werte resultieren.



GPC Results

Dist Name	Mn	Mw	Mv	MP	Mz	Mz+1	Polydispersity	K	alpha
1	76335	96504		89731	117605	140683	1,264213		



GPC Results

Dist Name	Mn	Mw	Mv	MP	Mz	Mz+1	Polydispersity	K	alpha
1	233097	282290		252827	343914	422776	1,211038		

Abbildung 3-29: GPC-Kurven für 2-Bib-Makroinitiator mit den PEG-Molmassen 10 kDa (oben) und 35 kDa (unten); Eluent: THF, RI-Detektor

Abschließend stellt sich die Frage, ob die unvollständige Substitution strukturell bedingt ist. Der erreichte Substitutionsgrad von 1,3 pro Glucoseeinheit bedeutet, dass ein Cyclodextrinmolekül ca. 7,8 Initiatorgruppen trägt (siehe Abbildung 3-30). Mit anderen Worten sind nur 2 der 6 Glucoseeinheiten mit mehr als einer Initiatorgruppe substituiert worden. Aufgrund der Zusammenlagerung der Cyclodextrine auf der Kette ist durchaus vorstellbar, dass nach einer Monosubstitution

eine weitere Funktionalisierung sterisch gehindert ist. Durch den Einsatz von DMAc mit 8-9 % LiCl erhoffte man sich allerdings aufgrund der Hemmung der Wasserstoffbrückenbindung eine statistische Verteilung der Cyclodextrine und dadurch eine gute Zugänglichkeit der OH-Gruppen. Eine mögliche Begründung der Ergebnisse ist durch eine von Fleury postulierte Vorstellung über die Situation in DMSO gegeben. Er stellte fest, dass zwar intermolekulare Wasserstoffbrücken in DMSO aufgehoben werden, intramolekulare Brücken allerdings bestehen bleiben¹⁶⁸. In DMAc/LiCl herrscht möglicherweise eine ähnliche Situation vor, sodass die OH-Gruppen weiterhin teils unzugänglich bleiben. Eine sterische Hinderung kann ebenfalls durch eine Knäulung des Polyrotaxans entstehen, da nur im Falle einer nahezu vollständigen Belegung eine gestreckte Struktur angenommen werden kann.

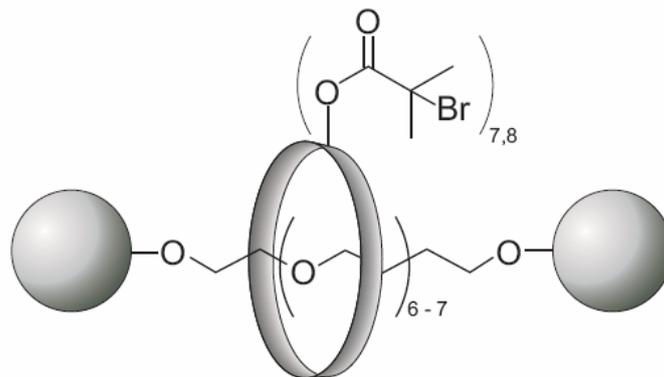


Abbildung 3-30: Schematische Darstellung des 2-Bib-Makroinitiators

3.4.2 Polyrotaxan brushes – ATRP mit Polyrotaxan-Makroinitiatoren

Die ersten Schritte auf diesem Arbeitsgebiet zielten auf eine Optimierung der Reaktionsparameter ab, um möglichst allgemeine Bedingungen zur Herstellung der Polyrotaxan brushes über ATRP zu erhalten. Die Flexibilität in der Wahl des Monomers sollte dabei weitestgehend erhalten bleiben. Die einzige Beschränkung war durch den Wunsch nach funktionellen Gruppen an den Seitenketten gegeben, um Grundlagen für eine mögliche Anwendung zu schaffen. Aus diesen Gründen beschränkte man sich bei den Monomeren auf Methylmethacrylat (MMA), tert-Butylmethacrylat (tBMA) und 2-Hydroxyethylacrylat (HEA). Anfangs fand ebenfalls tert-Butylacrylat (tBA) Anwendung, wurde aber aufgrund der starken Quervernetzung und die damit verbundene Bildung von gänzlich unlöslichen Produkten schnell wieder aufgegeben.

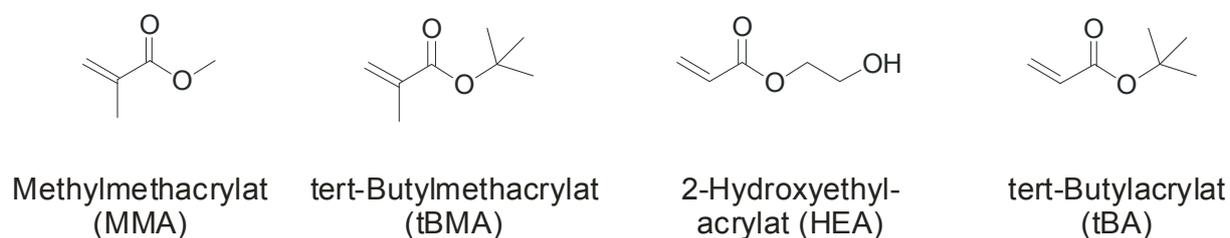


Abbildung 3-31: Übersicht der verwendeten Monomere

Im Falle der Liganden entschied man sich für die linearen N-Alkyliliganden PMDETA und HMTETA (Abbildung 3-26), da diese schon häufiger erfolgreich zur Polymerisation von Acrylaten und Methacrylaten eingesetzt werden konnten^{90,190,195,198-200}. Sie gehören zu den Liganden, die mit die reaktivsten Cu-Komplexe für ATRP bilden. Daneben kam ebenfalls N,N'-Bis(pyridin-2-ylmethyl-3-hydroxy-3-oxopropyl)ethan-1,2-diamin (BPED) zum Einsatz (Abbildung 3-26). Durch die beiden Pyridylreste versprach man

sich eine etwas geringere Reaktivität des Cu-Katalysators verglichen mit den beiden aliphatischen Liganden²⁰¹.

Bei der Optimierung der Versuchsparameter wird nachfolgend nicht mehr zwischen den Polyrotaxanmakroinitiatoren mit den PEG – Molmassen 10 kDa und 35 kDa unterschieden, da die Molmasse des Initiators keinen Einfluß auf die Polymerisation haben sollte. Die gewählte Wiederholeinheit entspricht dabei dem Konzept, das bereits für die Makroinitiatoren eingeführt wurde. Bei der Berechnung der Molmasse M_{PR-MI} musste lediglich noch der Substitutionsgrad der Initiatorgruppen berücksichtigt und mit der Molmasse von α -Cyclodextrin verrechnet werden.

$$M_{PR-MI} = M_{\alpha-CD-Ini} + q_{exp} \cdot M_{Ethylenoxid} \quad \text{Formel 3-20}$$

mit

$$M_{\alpha-CD-Ini} = M_{\alpha-CD} + DS \cdot 6 \cdot M_{IG} - DS \cdot 6 \cdot M_H \quad \text{Formel 3-21}$$

wobei M_{IG} die Molmasse des Initiatorrestes mit ca. 150 g/mol und M_H die Masse eines Wasserstoffatoms repräsentiert. Für Substitutionsgrade um 1,3 pro Glucoseeinheit ergeben sich damit Molmassen M_{PR-MI} um 2400 g/mol. Alle Angaben bezüglich der molaren Zusammensetzung beziehen sich also künftig auf die berechnete Molmasse M_{PR-MI} der Wiederholeinheit mit einem CD-Ring. Da die Molmasse der Wiederholeinheit sowohl vom stöchiometrischen Verhältnis q_{exp} als auch vom Substitutionsgrad DS abhängt, musste diese für jeden neu synthetisierten Makroinitiator neu ermittelt werden.

Anfangs orientierte man sich bei der Wahl der Reaktionsbedingungen an Publikationen, die die Synthese von Polymerbürsten über ATRP behandeln und Acrylate bzw. Methacrylate für den Aufbau der Seitenkette verwendet

hatten^{190,195,198,199}. Die verwendete Synthesestrategie entspricht dabei der dort bekannten „grafting from“ Methode, bei der ebenfalls die Seitenketten durch Polymerisation über, an einem Polymer befindliche Initiatorgruppen aufgebaut werden⁹¹. In der Regel werden solche Polymerisationen bei Temperatur zwischen 60 – 90°C unter Schutzgas, insbesondere wegen dem Ausschluss von Sauerstoff, durchgeführt. Doch sollte auch mit wasserfreien Lösungsmitteln gearbeitet werden, nicht zuletzt weil Cu^I in Gegenwart von H₂O zur Disproportionierung neigt⁸⁵. Unter den polaren Lösungsmitteln haben sich in der ATRP neben DMF und DMSO auch N-Methylpyrrolidon bewährt.

Unter diesen Voraussetzungen wurden die ersten Polymerisationen mit CuBr/PMDETA in absolutem DMF bei 60°C mit den Acrylaten tBA und HEA durchgeführt. Zur Kontrolle wurden anfangs auch nur oligomere Seitenketten angestrebt, um die Möglichkeit zu wahren, weiterhin CD-Signale im ¹H-NMR-Spektrum zu erkennen. Tabelle 3.12 zeigt jeweils ein Beispiel für die beiden angewendeten Monomere dieser Versuchsreihe, dabei bleibt zu berücksichtigen, dass bei dieser Temperatur bis auf wenige Ausnahmen unlösliche Produkte erhalten wurden.

Tabelle 3.16: erste ATRP – Versuche bei 60°C in 10 ml absolutem DMF mit 2-Bib – Makroinitiator (PEG_{10k}); 1 eq. = 0,28mmol

Initiatorgruppe [eq.]	CuBr [eq.]	PMDETA [eq.]	Monomer [eq.]	Reaktions- bedingungen	Ausbeute
1	1	1	25 tBA	60°C	49%
1	1	1	10 HEA	60°C	44%

Im Allgemeinen wurden die Polymerisationen nach 1 d abgebrochen, wenn nicht schon vorher eine deutliche Viskositätszunahme erkennbar war. Die in Tabelle 3.16 angegebenen Ausbeuten repräsentieren dabei den

organolöslichen Anteil und beziehen sich auf die Masse an eingesetztem Monomer. Die relative Abnahme des Monomeranteils von 25 eq. pro Initiatorgruppe für tBA auf 10 eq. für HEA wurde zur besseren Erkennbarkeit der CD- und PEG-Signale im NMR-Spektrum gewählt, da für die obige Polymerisation mit tBA weder die Signale des CD's noch das von PEG detektiert wurden. Die deutlich häufiger vertretenen Seitenketten führen also dazu, dass normalerweise ausschließlich ihre breiten Signale im ^1H -NMR erkennbar sind. Da die Empfindlichkeit der ^{13}C -Spektren deutlich geringer ist, wurde auf ihre Aufnahme verzichtet. Wie sich nun im Nachhinein herausstellte, konnte man für die NMR-Spektren mit HEA-Seitenketten auch keine Verbesserung erwarten, da die Signale der Hydroxyethylengruppe mit 3,8 ppm und 4,3 ppm mit denen des CD-Gerüsts überlappen und damit aufgrund ihrer erhöhten Intensität und Verbreiterung mögliche CD-Signale überdecken würden. In weiteren Versuchen mit tBA konnten schließlich auch keine NMR-Spektren erhalten werden, die den Erfolg der Produktbildung belegen würden. Durch die erhaltenen Ergebnisse zog man nun die Möglichkeit einer Quervernetzung bei gegebener Temperatur in Betracht. Das Fehlen des PEG-Signals im NMR-Spektrum könnte weiter bedeuten, dass die Polyrotaxane teilweise zerfallen sind und deshalb nur die freien Polymere isoliert wurden. Oder aber die erhaltenen Polymere resultierten aus einer thermischen Polymerisation und nicht aus einer ATRP mit Cu. Aus diesen Gründen wurden alle nachfolgenden Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt, außerdem entschied man sich künftig Methacrylate einzusetzen, da diese nicht, wie es für Acrylate bekannt ist, über die α -Position vernetzen können. Abbildung 3-32 zeigt nun ein ^1H -NMR-Spektrum einer Polyrotaxan brush, welche durch Polymerisation mit CuBr/PMDETA und 20 eq. MMA bei Raumtemperatur in DMF erhalten wurde.

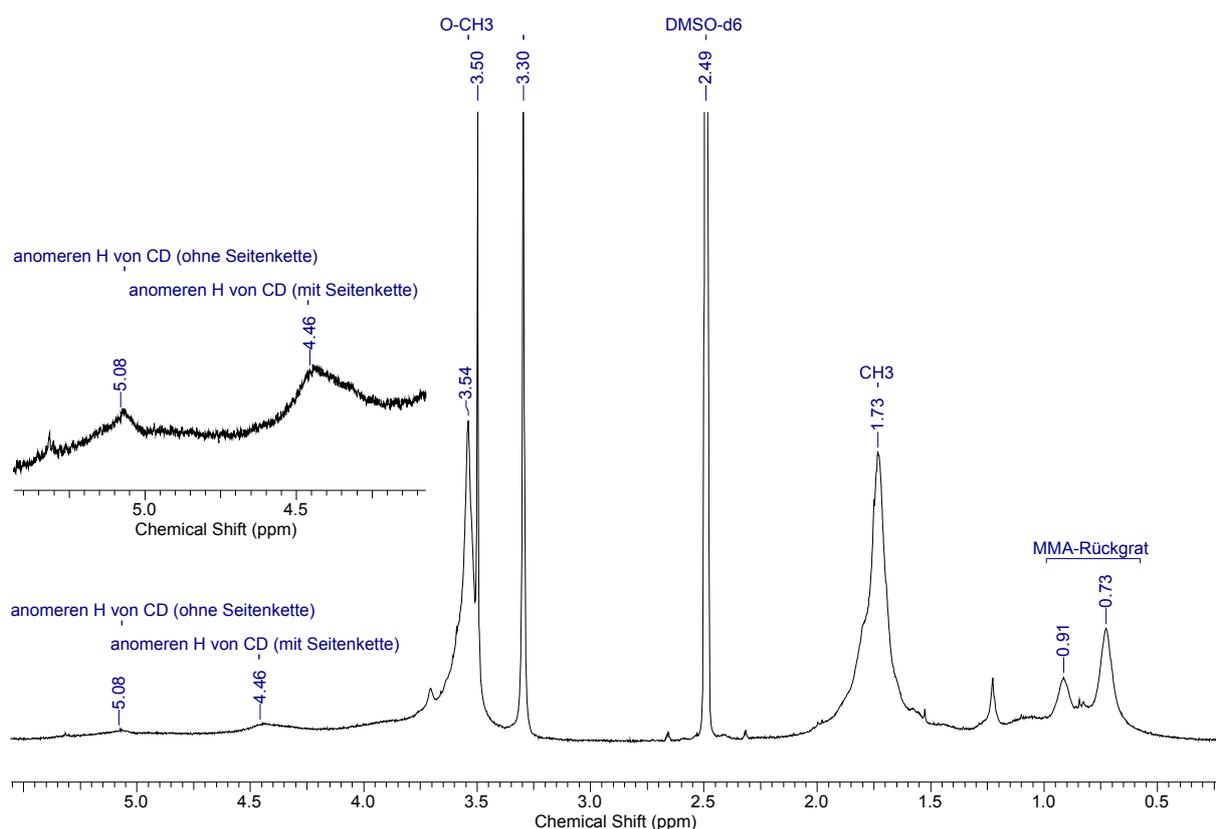


Abbildung 3-32: ¹H-NMR einer Polyrotaxan brush mit oligomeren MMA-Seitenketten, hergestellt bei Raumtemperatur in DMF mit 20 eq. MMA pro Initiatorgruppe

In Anlehnung an die Publikation von Ito und Araki können nun die beiden Signale für die anomeren H-Atome (4,46 ppm und 5,08 ppm) als erstes Indiz für eine erfolgreiche Synthese der Polyrotaxan brushes verstanden werden¹⁷⁸. Sie berichten in diesem Zusammenhang ebenfalls von schwach erkennbaren Signalen und einer Aufspaltung der anomeren H-Atome an C-1 und berufen sich dabei auf weitere Publikationen über Polysaccharid Graftcopolymere, in denen auch diese Erscheinung angesprochen wurde²⁰². Die Unterschiede der Signallagen rühren vermutlich daher, dass das Signal für die anomeren H-Atome von Glucoseeinheiten mit Seitenketten einer Signalverschiebung auf 4,46 ppm unterliegt, während die ohne Seitenketten unverändert bei 5,08 ppm auftreten. Weiterhin ist das Signal des PEG-Rückgrats bei 3,50 ppm gut erkennbar. Im Falle eines Zerfalls der Einschlussverbindung sollte

allerdings freies PEG aufgrund der Aufarbeitung entfernt worden sein, sodass davon auszugehen ist, dass es sich dabei um die gewünschten Polyrotaxan brushes handelt.

Zur weiteren Untersuchung der Struktur und Beurteilung des Polymerisationsverlaufs wurden parallel GPC- und Kinetik-Messungen durchgeführt. Die Ermittlung der molaren Masse über GPC brachte eine Reihe von Problemen mit sich und fordert auch künftig ein nicht unerhebliches Maß an Optimierungsarbeit. Letztlich gelang es allerdings für eine Versuchsreihe, die im Rahmen der Kinetik durchgeführt wurde, repräsentative Ergebnisse zu erhalten. Diese werden im Anschluss an die Kinetikuntersuchungen besprochen.

Die Kinetikmessungen wurden mit Hilfe von ^1H -NMR-Spektroskopie mit zwei unterschiedlichen Methoden ausgeführt. Bei der häufiger angewendeten Methode wurden jeweils zu bestimmten Zeiten Proben entnommen, diese durch Einleiten von Luftsauerstoff abgestoppt und anschließend gemessen. Die zweite Methode diente nur zur Überprüfung der Güte ersterer, dabei wurde zum Zeitpunkt $t = 0$ h eine Probe entnommen und diese in einem mit Argon gefüllten NMR-Röhrchen zu verschiedenen Zeiten gemessen (in situ Kinetik). In beiden Fällen diente die Abnahme der Signale der olefinischen Protonen als Indikation für den Reaktionsfortschritt. Die Integration für $t = 0$ h wurde dabei auf 0 % Umsatz bzw. 100 % Monomer gesetzt. Durch einen Ergebnisvergleich beider Methoden stellte sich heraus, dass die Kinetiken, die durch Probennahme erhalten wurden, repräsentative Aussagen lieferten.

Zur genaueren Erläuterung der Vorgehensweise sind in Abbildung 3-33 typische ^1H -NMR-Spektren einer Kinetikmessreihe dargestellt. Um dabei merkliche Veränderungen der Zusammensetzung während des Reaktionsverlaufes zu erfassen, wurden alle Polymerisationen dieser Versuchsreihe mit 100 eq. Monomer durchgeführt. Als quantitative Referenz wurden dem Reaktionsgemisch äquimolare Mengen an

1,2-Dichlorbenzol zugesetzt, dessen Signale deutlich außerhalb des interessierenden Bereichs liegen. Weiterhin ist eine Teilnahme an der Reaktion als Initiator bei Raumtemperatur ebenfalls unwahrscheinlich, da Arylhalogenide ohnehin schon schwerer homolytisch spaltbar sind. Die konstante Signalhöhe bestätigt diese Aussage. Ausgeschlossen ist jedoch nicht, dass sich der Zusatz von 1,2-Dichlorbenzol aktivierend oder deaktivierend auf das Katalysatorsystem auswirkt.

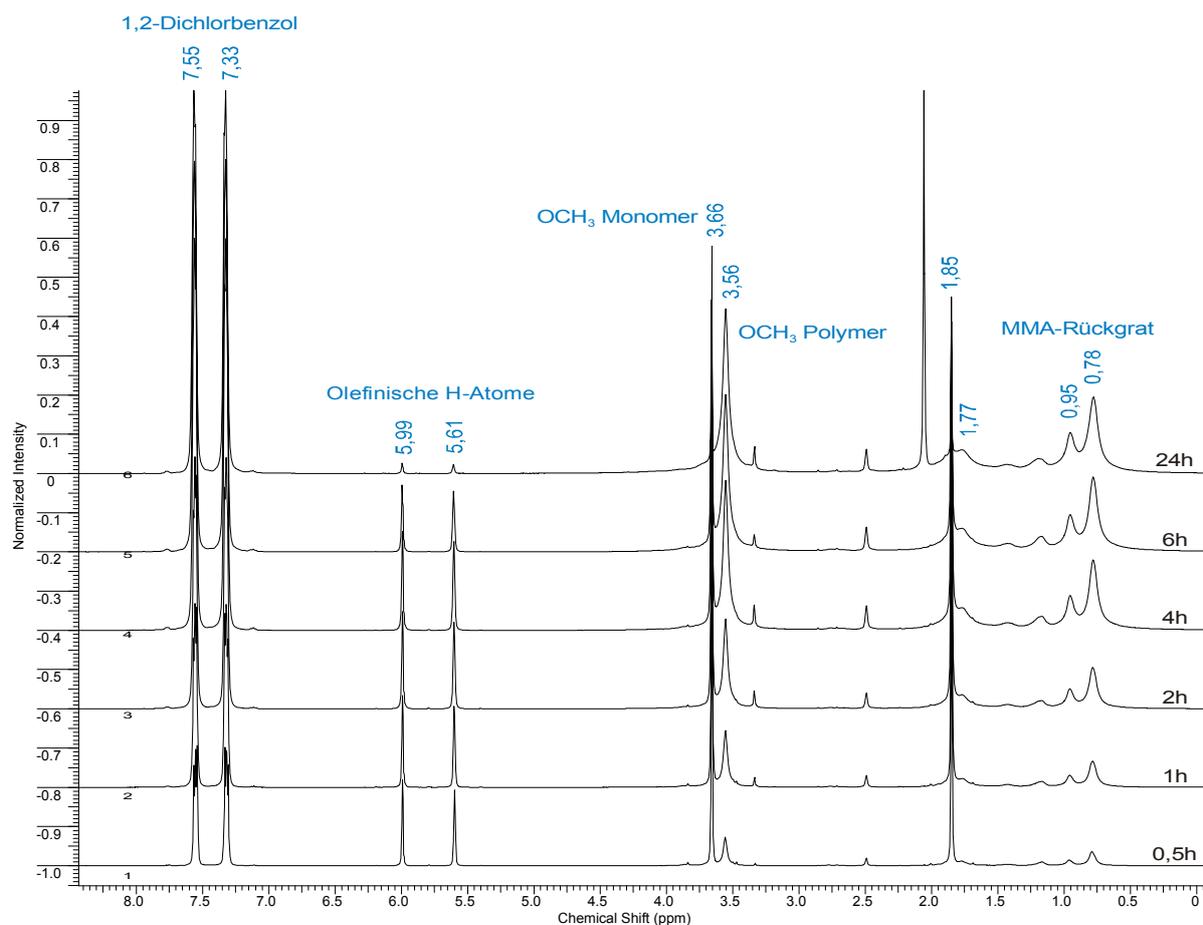


Abbildung 3-33: Übersicht der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren für eine ATRP mit 1 eq. CuBr/BPED und 100 eq. MMA bei Raumtemperatur

Zur Bestimmung des prozentualen Umsatzes wurden die olefinischen H-Atome (5,61 und 5,99 ppm) gegen die Arylsignale von 1,2-Dichlorbenzol (7,33 und 7,55 ppm), deren Integration zuvor auf jeweils 2 gesetzt wurde, integriert. Der Wert der Integrale gibt dann quasi indirekt den prozentualen Umsatz des Monomers wider.

Der Umsatz entspricht dann:

$$\text{Umsatz}[\%] = (1 - \text{Integral}_{\text{olefin-H}}) \cdot 100 \quad \text{Formel 3-22}$$

Darüber hinaus zeigt die Abbildung sehr gut die Zunahme der Signalintensitäten für die gebildeten MMA-Seitenketten. Am deutlichsten ist diese Zunahme an den Signalen des MMA-Rückgrates bei 0,78 und 0,95 ppm und am Signal für die OCH₃-Gruppe des Polymers bei 3,56 ppm zuerkennen. Das Signal für die Methylgruppe in α -Position zur Carbonylgruppe bei ca. 1,77 ppm unterliegt hingegen einer stärkeren Signalverbreiterung und ist daher nur schwach erkennbar. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass die beiden, zu 0,78 und 0,95 ppm benachbarten Signale ebenfalls zum MMA-Rückgrat gehören. Diese Aufspaltung kommt durch die unterschiedliche Abfolge der sog. Diaden zustande. Eine Diade bezeichnet zwei aufeinander folgende Monomereinheiten und wird nur bei einer stereochemischen Betrachtung der Stellung von Substituenten an einem asymmetrischen C-Atom der Hauptkette betrachtet. Eine Diade wird dabei als racemisch (r) betitelt, wenn die Substituenten zweier aufeinander folgender Monomereinheiten unterschiedliche Konfiguration, R oder S, aufweisen. Als meso (m) wird sie bezeichnet, wenn die Konfiguration (beide R oder beide S) gleich ist. Es soll hier allerdings nicht näher darauf eingegangen werden, doch stellt sich die Frage nach einer stereoselektiven Polymerisation unter Einsatz von ATRP-Katalysatoren, wenn man sich entsprechende Beispiele aus der organischen Chemie zum Vorbild nimmt.

Die Vorgehensweise bei der Ermittlung der Zeit-Umsatz-Kurven richtet sich nach der Zielsetzung, die Anwendbarkeit der ausgewählten Katalysatorsysteme für den Aufbau der Seitenketten mit unterschiedlichen

Monomeren zu klären. Tabelle 3.17 umfasst nun einige innerhalb der Versuchsreihe zur Bestimmung der Zeit-Umsatz-Kurven durchgeführten Polymerisationen. Sie sind gemäß der Zielsetzung nach Liganden sortiert. Des Weiteren wird auf eine Angabe der Ausbeuten verzichtet, da diese aufgrund der Probennahme keine realistische Aussage zulässt.

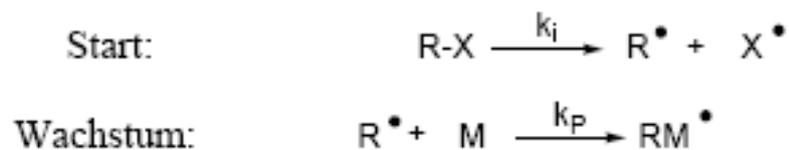
Tabelle 3.17: Überblick über die Versuchsreihe zur ATRP-Kinetik mit unterschiedlichen Komponenten, alle Polymerisationen wurden mit 1,5 mmol/ml Monomer in 10 ml des entsprechenden Solvent durchgeführt; 1 eq. = 0,15 mmol

Ligand	CuBr	PR-MI	Monomer	Dauer [h]	Temperatur [°C]	Solvent
BPED			MMA	24	RT	DMSO-d ₆
0,6	0,5	1	100			
BPED			MMA	5	50	DMSO-d ₆
0,6	0,5	1	100			
BPED			MMA	24	RT	DMSO-d ₆
1,1	1	1	100			
BPED			tBA	24	RT	DMSO-d ₆
1,1	1	1	100			
BPED			tBMA	24	RT	DMSO-d ₆
1,1	1	1	100			
PMDETA			MMA	24	RT	DMSO-d ₆
1,1	1	1	100			
PMDETA			tBMA	1,5	RT	DMSO-d ₆
1,1	1	1	100			
PMDETA			tBMA	4	RT	DMSO-d ₆
0,6	0,5	1	100			
PMDETA			tBMA	24	RT	DMF-d ₇
1,1	1	1	100			
HMTETA			tBMA	4	RT	DMSO-d ₆
1,1	1	1	100			

Generell wurde als Reaktionsdauer für die einzelnen Polymerisationen 2 d angesetzt. In den meisten Fällen war die Polymerisation allerdings nach 1 d beendet. Die vergleichsweise kurzen Reaktionszeiten sind durch die Abbruchskriterien zu erklären. Entweder wurde die Polymerisation abgebrochen, wenn aufgrund der sehr hohen Viskosität keine Probennahme mehr möglich war oder aber wenn zwischen den letzten beiden Probennahmen keinerlei Umsatz mehr erkennbar war und man daher davon ausgehen musste, dass die Reaktion eigenständig abgebrochen hat. Neben den Zeit-Umsatzkurven wurden ebenfalls für alle Polymerisationen semilogarithmische Auftragungen $\ln([M]_0/[M])$ gegen die Zeit t erhalten. Es handelt sich dabei um eine Linearisierung einer exponentiellen Reaktionskinetik pseudo-erster Ordnung, die sehr leicht aus dem Geschwindigkeitsgesetz abgeleitet werden kann^{84,203}. Unter folgenden Voraussetzungen:

- a.) $k_i \gg k_p \rightarrow$ bedingt Quasistationarität der Konzentration an Kettenträger, da schon vor dem Start des Kettenwachstums alle Initiatorradikale gebildet wurden
- b.) $k_{tr}, k_t \approx 0 \rightarrow$ Übertragungs- und Abbruchreaktionen sind vernachlässigbar, es gilt dann $[R^*] = [RX]_0$
- c.) k_p ist unabhängig von der Kettenlänge

gilt für die Kinetik mit den Reaktionsteilgleichungen:



folgende Beziehung, da $[R^*] = [RX]_0$ ist:

$$[M] = [M]_0 e^{-k_p[RX]_0 t}$$

$$\rightarrow \ln \frac{[M]}{[M]_0} = -k_p[RX]_0 t.$$

Unter Anwendung der Logarithmengesetze gilt deshalb:

$$\ln \frac{[M]_0}{[M]} = k_p[RX]_0 t \quad \text{Formel 3-23}$$

wobei $[M]_0$ die Anfangskonzentration an Monomer, $[M]$ die Monomerkonzentration zum Zeitpunkt t , $[RX]_0$ die Anfangskonzentration des Initiators und k_p die Geschwindigkeitskonstante der Polymerisation repräsentieren. Obige Voraussetzungen beinhalten auch die Tatsache, dass die Konzentration an reaktiven Kettenträgern gleich der Anfangskonzentration des Initiators $[RX]_0$. Somit besteht für die Auftragung $\ln ([M]_0/[M])$ gegen t mit der Steigung $k_p[RX]_0$ im Falle einer kontrollierten, radikalischen Polymerisation, für die die Konzentration an Wachstumszentren über den gesamten Zeitraum der Reaktion konstant sein soll, eine lineare Beziehung^{84,110}. Sie ist also eine einfache Methode zur Überprüfung, ob es sich um eine lebende Polymerisation handelt, da allein durch eine Konzentrationsveränderung an $[R^*]$ die Steigung der Gerade beeinflusst wird. Der Kurvenverlauf kann allerdings gegen Ende der Reaktion, besonders in verdünnten Gemischen, von ihrer Linearität abweichen. Eine geringe Monomerkonzentration hat dann zur Folge, dass eine Verarmungsschicht um die Wachstumszentren entsteht und somit die Diffusion der Monomermoleküle einen Anteil zur Umsatzgeschwindigkeit beiträgt. Durch diese von k_p und $[R^*]$ unabhängige Beeinflussung der Konzentration $[M]$ erhält man geringere Werte für $\ln ([M]_0/[M])$ als sie für

einen kontrollierten Prozess zu erwarten wären. Der Einfluss der Diffusion ist besonders in konzentrierten Reaktionsgemischen auch wegen dem ständigen Anstieg der Viskosität bei fortschreitender Polymerisation nicht zu unterschätzen. Dennoch ist es kein Problem den lebenden Charakter der Polymerisation zu bewerten, da es im Falle einer unkontrollierten Polymerisation unter gegebenen Bedingungen schon nach einer kurzen konstanten Anfangsphase der Reaktionsgeschwindigkeit bereits ab 5 – 10 % Umsatz, aufgrund von Übertragungs- und Abbruchreaktionen, zu einem kontinuierlichen Abfall der Konzentration an Radikalen und damit zu einem Abweichen von der Linearität kommt würde. Allerdings sind für zufällige radikalische Polymerisationen auch Fälle bekannt, bei denen in mittleren Umsatzbereichen eine konstante Polymerisationsgeschwindigkeit vorliegt. Die konstante Konzentration an wachsenden Kettenträgern wird hier durch die sog. Bodensteinsche Stationaritätsbedingung erklärt, bei der gleiche Geschwindigkeiten für Start- und Abbruchsreaktion ($v_t = v_i$) angenommen werden. Es werden also genau so viele Ketten gestartet, wie abgebrochen werden.

Am Anfang der Kinetikuntersuchung hat man sich für das Katalysatorsystem CuBr/BPED entschieden. Innerhalb dieser Versuchsreihe wurde für MMA ein Konzentrationsvergleich bei Raumtemperatur und ein Temperaturvergleich Raumtemperatur zu 50°C durchgeführt.

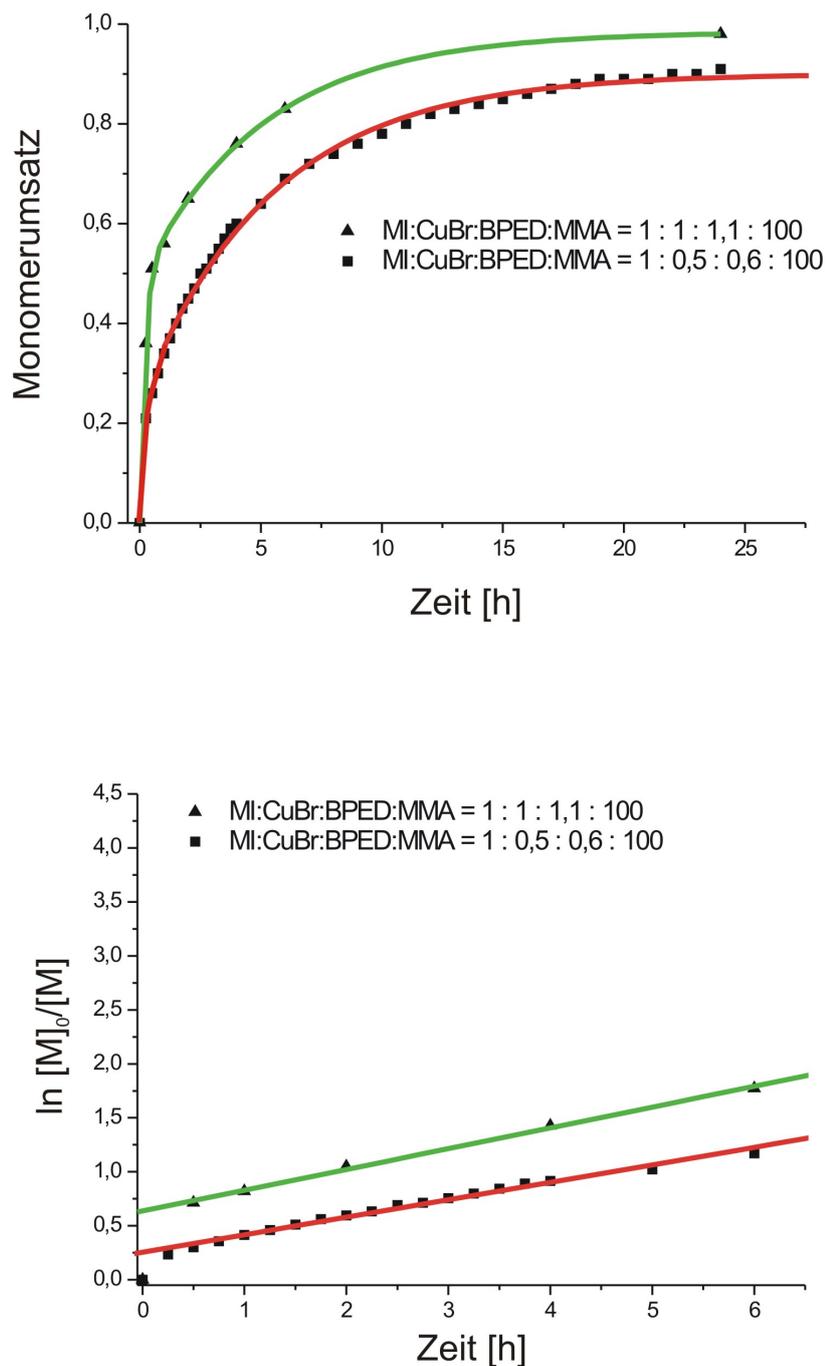


Abbildung 3-34: Einfluß der Katalysatorkonzentration CuBr/BPED durchgeführt mit 1,5 mmol/ml MMA in DMSO- d_6 bei Raumtemperatur; Auftragung Umsatz gegen die Zeit t (oben), $\ln [M]_0/[M]$ gegen die Zeit t (unten)

Abbildung 3-34 zeigt einen Vergleich der Kinetiken mit einem Katalysatoranteil CuBr/BPED von 1: 1,1 (grün) und 0,5: 0,6 (rot) bezüglich

des Polyrotaxan-Makroinitiators. Erwartungsgemäß führt die Polymerisation mit höherem Katalysatoranteil schneller zu höheren Umsätzen, allerdings ist die Polymerisationsgeschwindigkeit besonders für die höhere Zusammensetzung (grün) anfangs zu hoch, sodass schon innerhalb der ersten Stunde die Hälfte des Monomers verbraucht wird. Die schlechte Reaktionskontrolle zeigt sich ebenfalls in der semilogarithmischen Auftragung der Kinetik (unten), wobei, auch in allen kommenden Auftragungen, nur der mittlere Teil linear angepasst wurde. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass es in vielen Fällen ab einem bestimmten Umsatz, meist zwischen 60 – 75 %, zu einem mehr oder weniger abrupten Abbruch der Polymerisation kam, sodass die Endphase deutlich langsamer ablief und deshalb die Kinetik oft einem biexponentiellen Gesetz gehorcht. In der semilogarithmischen Auftragung in obiger Abbildung wird ein linearer Anstieg mit Induktionsperiode gezeigt. Das heißt, dass die Zahl der Reaktionszentren anfangs nicht konstant ist, sondern sich erst nach einer gewissen Zeit einstellt. Eine Veränderung der Radikalkonzentration würde bedeuten, dass die Einstellung des Redoxgleichgewicht langsam verläuft, entweder weil die Grundvoraussetzung für eine kontrollierte Polymerisation $k_i \gg k_p$ bzw. $k_{act} \gg k_p$, nicht gegeben ist. Oder aber weil es, bedingt durch eine zu hohe Gleichgewichtskonstante K_{ATRP} in Verbindung mit einer kleinen Geschwindigkeitskonstanten für die Deaktivierung k_{deact} anfangs vermehrt zu Kettenabbrüchen und damit zu einer Anreicherung an Deaktivator $XCu^{II}L_n$ kommt⁸⁴. Eine andere Deutungsmöglichkeit für das Abflachen der Steigung bestünde in der Annahme, dass die Dichte an Wachstumszentren am Polyrotaxan-Makroinitiator nur eine bestimmte Anzahl derselbigen nebeneinander zulässt und dass es im Falle einer Überschreitung, Struktur bedingt zur Radikalkombination kommt. Für eine Systembedingte Induktionsperiode spricht die Tatsache, dass dieses Phänomen in dem Ausmaß nur für CuBr/BPED gefunden wurde, sodass davon auszugehen ist, dass die Abbruchsreaktionen eher aus einer zu hohen

Gleichgewichtskonstanten K_{ATRP} mit langsamer Deaktivierung resultieren. Daneben zeigt die Parallelität der beiden Geraden, dass sich nach der Zunahme der Konzentration des Deaktivators $\text{XCu}^{\text{II}}\text{L}_n$ offenbar eine kontrollierte Gleichgewichtssituation eingestellt hat. Die starke Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit gegen Ende der Polymerisation ist wahrscheinlich auf den ansteigenden Einfluss der Diffusion mit zunehmender Viskosität des Reaktionsgemisches zurückzuführen, ebenso ist in diesem Bereich der Kettenlängen ein Kombinationsabbruch nicht ausgeschlossen.

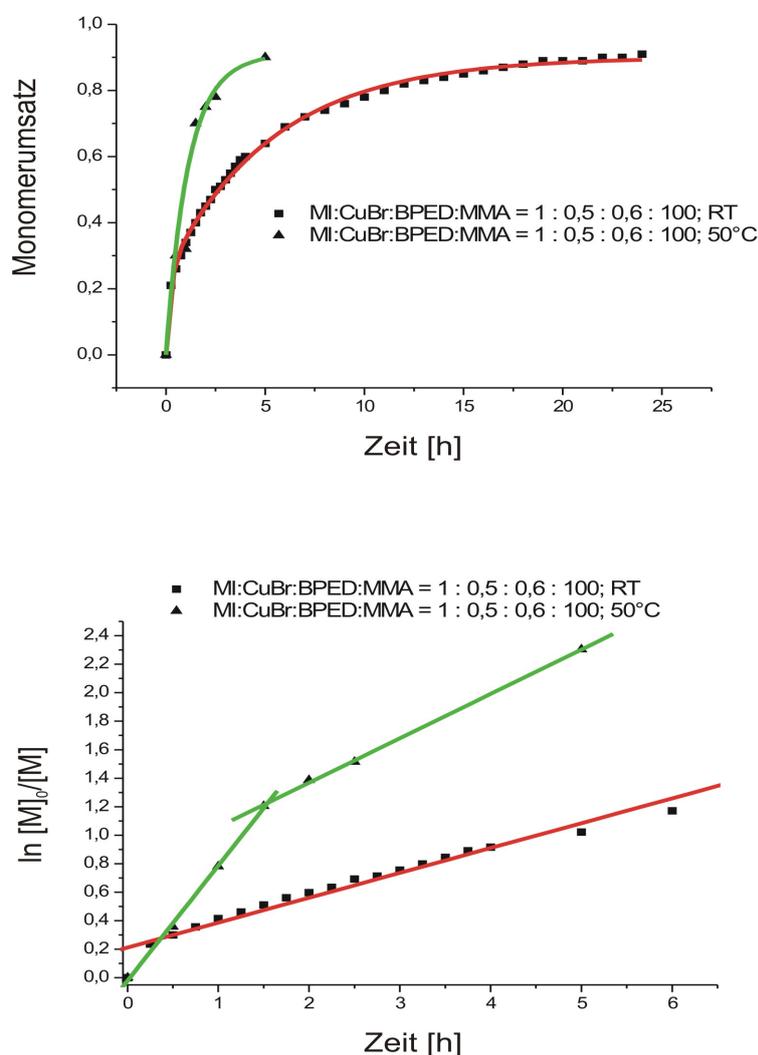


Abbildung 3-35: Einfluß der Temperatur auf die Polymerisationskinetik bei RT und 50°C, hergestellt mit 1,5 mmol/ml MMA in 10 ml DMSO- d_6 , Zeit-Umsatz-Kurve (oben), $\ln [M]_0/[M]$ gegen die Zeit (unten)

Um eine Verbesserung der ATRP mit CuBr/BPED und MMA bzgl. Umsatz und Polymerisationsgeschwindigkeit zu erreichen, wurde eine Polymerisation bei 50°C durchgeführt. Da allerdings die vorangegangene Betrachtung gezeigt hat, dass die Polymerisationsgeschwindigkeit für die Zusammensetzung 1: 1: 1,1: 100 schon bei Raumtemperatur zu hoch war, hat man sich für die geringere Katalysatorkonzentration 1: 0,5: 0,6: 100 entschieden. Die Zeit-Umsatz-Kurven in Abbildung 3-35 zeigen, dass der Umsatz mit ca. 90 % für 50°C nicht sonderlich höher liegt als es für den Versuch bei Raumtemperatur der Fall ist, dieser wird allerdings erwartungsgemäß sehr viel früher erreicht. Im Hinblick auf die Induktionsperiode konnte, wie es der semilogarithmischen Auftragung zu entnehmen ist, tatsächlich eine Verbesserung erzielt werden. Man erhält erneut bis ca. 75 % einen linearen Anstieg ohne Induktionsperiode, der dann wieder durch die Zunahme der Viskosität und den eventuellen Kombinationsabbruch abflacht. Im Falle einer zufälligen Polymerisation wäre bei zunehmender Viskosität mit einem Anstieg der Bruttogeschwindigkeit zurechnen, da der Diffusionseinfluss sich deutlich stärker auf die inzwischen sehr langen Ketten auswirkt und somit eher die Radikalkombination hemmt, während die Diffusion der sehr viel kleineren Monomere weniger beeinflusst wird. Das Kettenwachstum also nur leicht verlangsamt weiterläuft. Insgesamt erhöht sich also die Bruttogeschwindigkeit aufgrund einer stärkeren Hemmung des Abbruchs durch Radikalkombination. Das Ausbleiben der Induktionsperiode bei höheren Temperaturen kann durch eine stärkere Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit verglichen mit der Abbruchgeschwindigkeit erklärt werden und wird durch ein höheres k_p/k_t Verhältnis ausgedrückt⁸⁴. Bisher zeigte sich, dass eine kontrollierte ATRP für MMA mit CuBr/BPED am ehesten durch einen frühzeitigen Abbruch bei etwa 70 % Umsatz verwirklicht werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Polymerisation bei 50°C ohne Induktionsperiode.

Um die Tauglichkeit des CuBr/BPED-Systems zur Synthese der Polyrotaxan brushes vollständig zu klären, ist abschließend in Abbildung 3-36 eine Gegenüberstellung aller angewendeten Monomere dargestellt. Zur Überraschung, stellte sich dabei heraus, dass nur die Polymerisation mit tBA bei Raumtemperatur ohne Induktionsperiode erfolgt. Allerdings ist auch in diesem Fall die Reaktion nach ca. 5 h abubrechen, wenn man eine enge Molmassenverteilung erreichen will. Man muss dann aber einen relativ geringen Umsatz von ca. 65 % in Kauf nehmen.

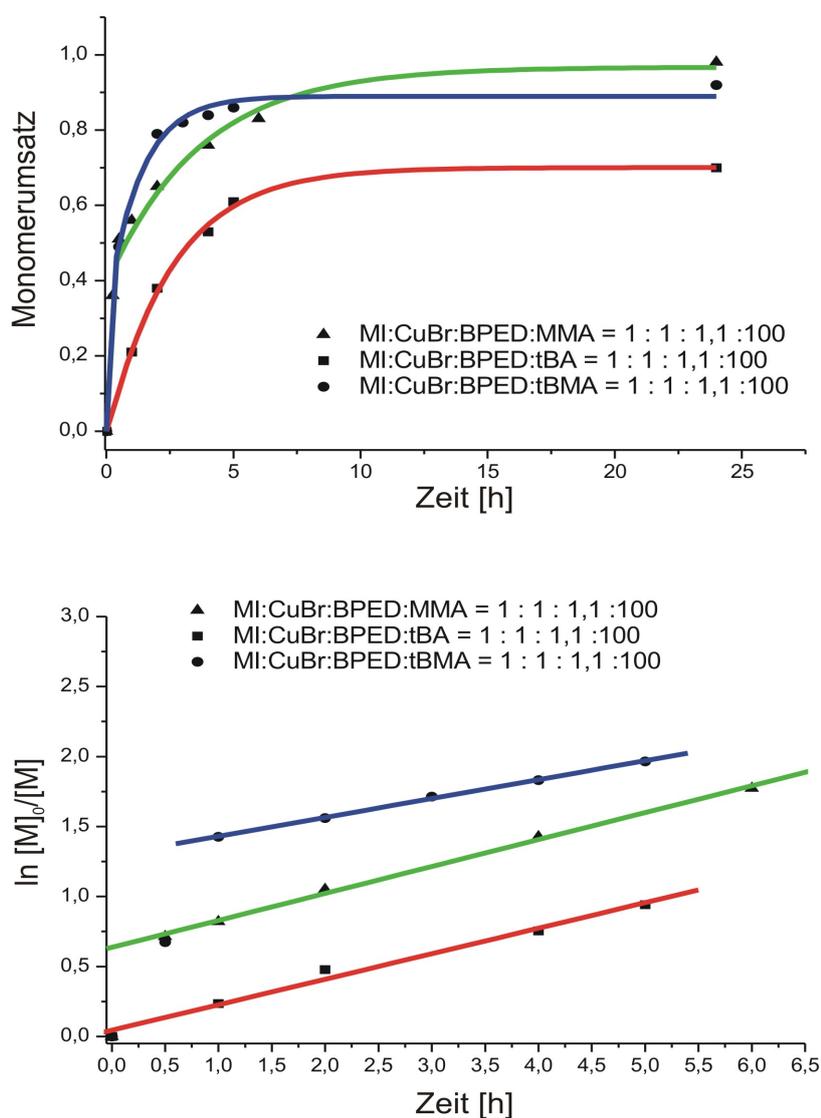


Abbildung 3-36: Vergleich der Kinetiken verschiedener Monomere (1,5 M) hergestellt mit CuBr/BPED in 10 ml DMSO-d₆ bei 25°C; Zeit - Umsatz - Kurve (oben), $\ln [M]_0/[M]$ gegen die Zeit t (unten)

Wenn man sich Abbildung 3-36 betrachtet, deutet sich bereits eine allgemeine Tendenz an. Offenbar muss man zur Synthese von Polyrotaxan brushes geringere Umsätze zwischen 50 – 70 % in Kauf nehmen oder man geht die Gefahr einer Quervernetzung ein. Eventuell ist es in höheren Verdünnungen möglich Kontrolle und hohe Umsätze miteinander in Einklang zu bringen.

Eine ausführliche Untersuchung des Katalysatorsystem CuBr/PMDETA konnte nicht mehr durchgeführt werden. Man beschränkte sich hierbei auf Polymerisationen bei Raumtemperatur mit äquimolaren Zusammensetzungen des Katalysators bzgl. den Initiatorgruppen (1: 1: 1,1: 100). Weiterhin wurden ebenfalls auf Umsetzungen mit tBA verzichtet, da die ATRP mit CuBr/BPED in diesem Falle der richtige Ansatz zu sein scheint. In Abbildung 3-37 sind die Zeit-Umsatz-Kurven und die semilogarithmische Auftragung $\ln [M]_0/[M]$ gegen t für die ATRP mit MMA und tBMA dargestellt. Beide Darstellungen zeigen, dass sowohl die Polymerisationsgeschwindigkeit, als auch der Umsatz für tBMA deutlich höher ausfällt, während es bei MMA nach ca. 5 h zu einem Reaktionsabbruch bei ca. 40 % Umsatz kommt. Allerdings zeigen beide Monomere keine Induktionsperiode, weshalb man davon ausgeht, dass künftig die gewünschten Ziele für Methacrylate eher mit dem System CuBr/PMDETA erreicht werden können. Für MMA ist bereits eine Verbesserung durch Temperaturerhöhung denkbar, im Falle von tBMA sollte man allerdings auch andere Versuchsparameter zur Optimierung in Betracht ziehen.

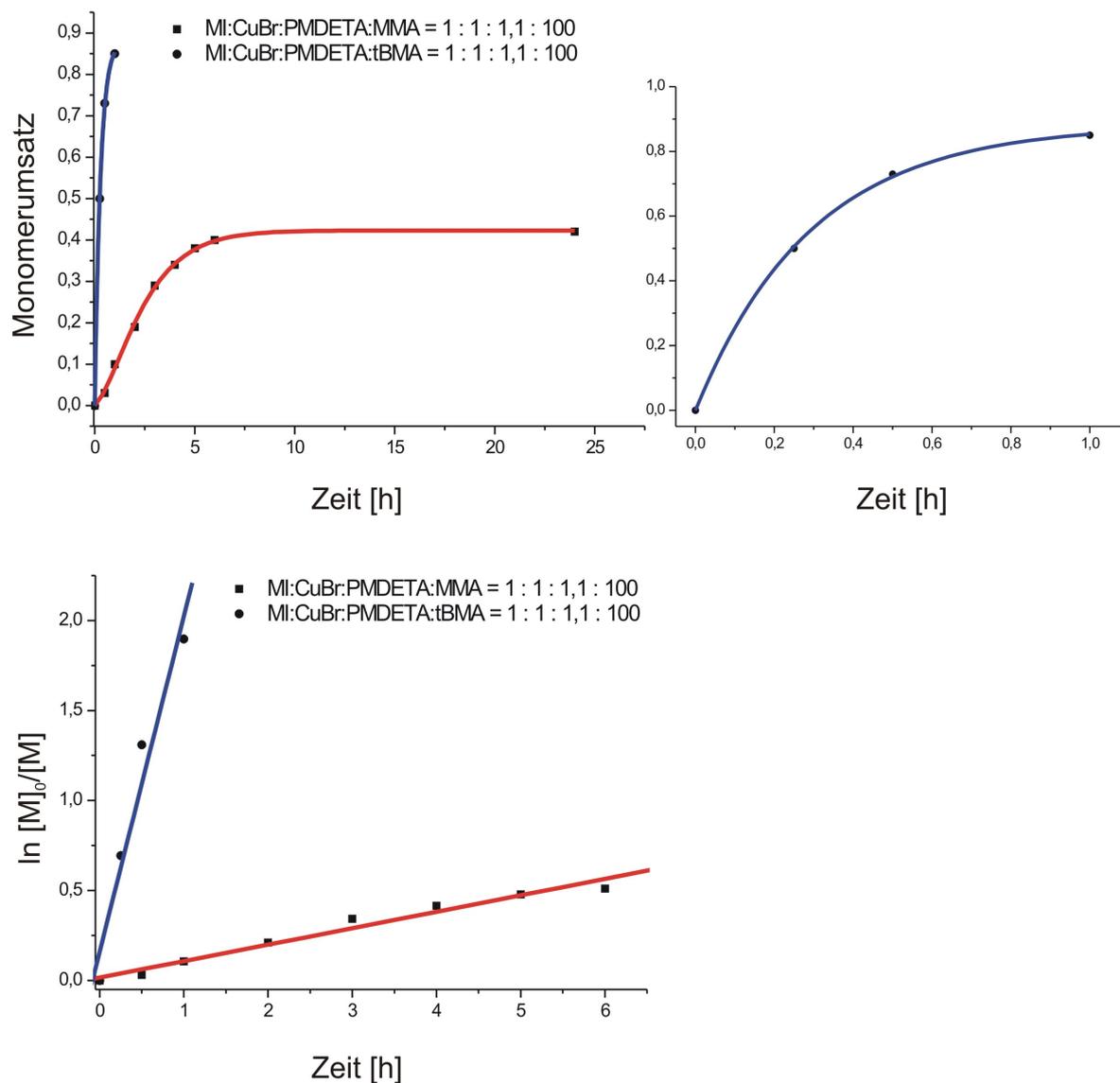


Abbildung 3-37: Vergleich der Monomere MMA und tBMA polymerisiert mit dem Katalysatorsystem CuBr/PMDETA, durchgeführt mit 1,5 mmol/ml Monomer in 10 ml DMSO-d₆ bei 25°C; Zeit-Umsatz-Kurven (oben) mit Vergrößerung für den Umsatz von tBMA (rechts), $\ln [M]_0/[M]$ gegen die Zeit (unten)

Anlässlich der hohen Polymerisationsgeschwindigkeit für tBMA mit CuBr/PMDETA in DMSO-d₆, wurde abschließend noch eine Synthese der Polyrotaxan brush unter Anwendung des System CuBr/HMTETA für tBMA durchgeführt, ebenso wurde die Reaktivität von CuBr/PMDETA in DMF-d₇ überprüft. Dabei stellte sich heraus, dass eine Verbesserung eher durch einen Wechsel auf ein weniger polares Lösungsmittel zu erreichen ist. Zwar

wurde durch den Einsatz von HMTETA eine geringere Polymerisationsgeschwindigkeit erzielt; doch weichen die Datenpunkte der semilogarithmischen Auftragung deutlich vom linearen Verlauf ab. Der Lösungsmittelwechsel dagegen erbrachte deutlich mehr Kontrolle, allerdings unter Umsatzeinbußen, sodass ähnlich wie für MMA mit PMDETA innerhalb der Linearität nur ca. 40 % Umsatz erreicht werden konnte (siehe Abbildung 3-38).

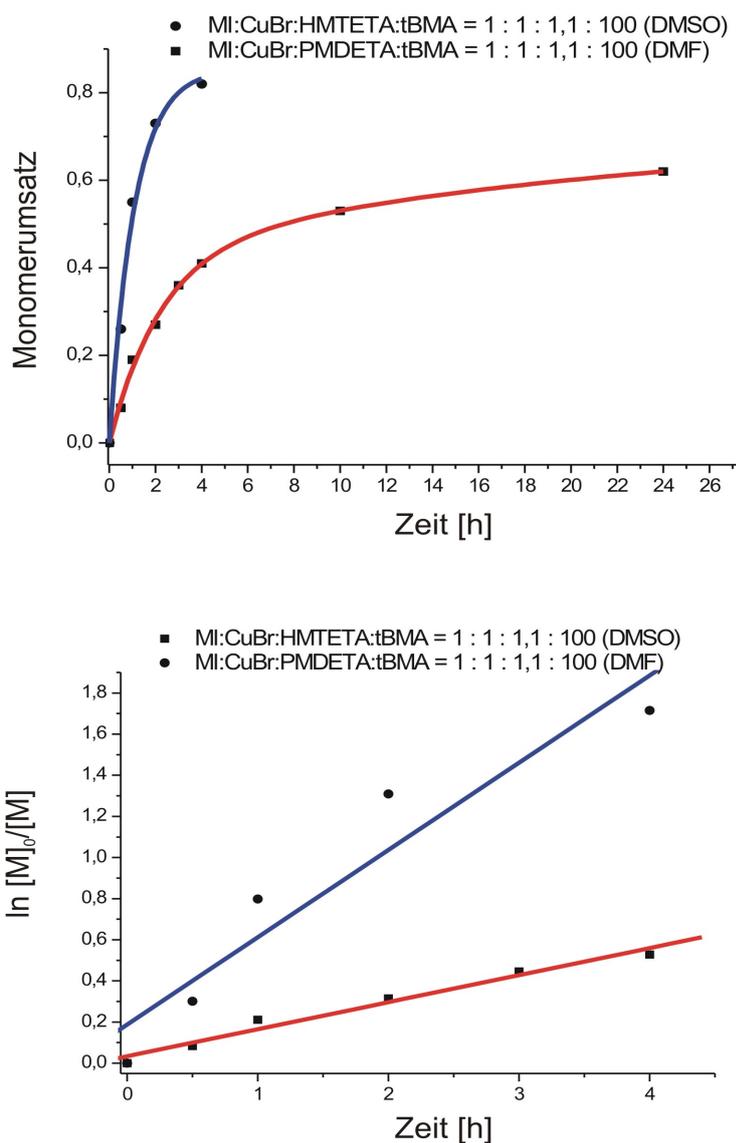


Abbildung 3-38: Vergleich zwischen Ligand - und Lösungsmittelwechsel für die ATRP mit tBMA bei Raumtemperatur, Zeit-Umsatz-Kurve (oben) und $\ln [M]_0/[M]$ gegen t (unten)

Durch die Betrachtung des kinetischen Verlaufs konnten somit die ersten Schritte zur Optimierung der ATRP als Methode zur Synthese von Polyrotaxan brushes mit einem breiten Spektrum an möglichen Seitenketten erfolgreich durchgeführt werden. Insgesamt verliefen die Polymerisationen sogar bei Raumtemperatur schneller als erwartet, sodass bisher eine Kompromissituation zwischen Kontrolle und Umsatz auftrat. Allgemein kann festgehalten werden, dass die Konzentration der reaktiven Radikale nur in den ersten 5 – 6 h konstant blieb, was Umsätzen zwischen 50 – 70 % gleich kommt. Danach nimmt die Zahl der reaktiven Kettenträger mehr oder weniger stark ab, in einigen Fällen kommt die Polymerisation dadurch sogar völlig zum Erliegen. Eine mögliche Begründung hierfür kann entweder durch die Viskositätszunahme oder aber anhand der Struktur getroffen werden. Es ist durchaus vorstellbar, dass ab einer gewissen Kettenlänge ein Kontakt zwischen den ohnehin schon dicht gepackten Wachstumszentren unausweichlich ist. Begünstigt wird diese Situation ebenfalls durch die Mobilität der Radikaltragenden Cyclodextrine, die ohne Ausbildung von Wasserstoffbrücken entsprechend erhöht ist. Deshalb sollten künftig auch andere, weniger polare Lösungsmittel als Reaktionsmedium in Betracht gezogen werden, zumal diese auch keine aktivierenden Wechselwirkungen mit dem Cu(I)-Katalysator eingehen, wodurch die Katalysatoraktivität weiter gesenkt werden kann. Zur weiteren Optimierung sollte man sich bei Verwendung der Methacrylate (MMA, tBMA) auf die linearen, multidentalen N-Liganden PMDETA und HMTETA konzentrieren, da die Polymerisation mit BPED in der Regel mit einer Induktionsperiode eingeleitet wurde (Abbildung 3-36). Wahrscheinlich liegt das Gleichgewicht anfangs zu weit auf Seiten der aktiven Spezies. Eine zu langsame Deaktivierung der zahlreich vertretenden Wachstumszentren erhöht dann die Wahrscheinlichkeit von Abbruchsreaktionen, sodass die Kontrolle erst durch die damit verbundene irreversible Bildung des Deaktivators $\text{XCu}^{\text{II}}\text{L}_n$ erreicht wird. Diese Induktionsperiode konnte später besonders mit

PMDETA sowohl bei MMA als auch bei tBMA vermieden werden. Die ATRP in DMSO mit tBMA zeigte in diesem Zusammenhang schon bei Raumtemperatur eine hohe Polymerisationsgeschwindigkeit mit fast exaktem linearem Verlauf der semilogarithmischen Darstellung, sodass die Reaktion innerhalb 1 h mit einem Umsatz von 85 % beendet war (Abbildung 3-37). Dagegen zeigte das gleiche System in DMF eine deutlich geringere Geschwindigkeit, allerdings konnte hier innerhalb der Phase mit konstanter Radikalkonzentration lediglich ein Umsatz von ca. 40 % erreicht werden (Abbildung 3-38). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse ist eine Verbesserung der ATRP mit tBMA in DMSO entweder durch eine Konzentrationserniedrigung des Katalysators und Monomers in Verbindung mit einer geringeren Zusammensetzung von CuBr/PMDETA oder aber durch Zugabe von $\text{XCu}^{\text{II}}\text{L}_n$ (Deaktivator) erreichbar. Eine Temperaturerhöhung mit CuBr/PMDETA in DMF ist ebenfalls denkbar. Eine weitere Alternative ist durch eine genauere Untersuchung des Systems CuBr/HMTETA gegeben. Für MMA mit CuBr/PMDETA in DMSO bei RT treffen ähnlich Feststellungen zu, wie sie bereits in Verbindung mit tBMA und CuBr/PMDETA in DMF bei RT getroffen wurden. Anfangs zeigt sich eine konstante Polymerisationsgeschwindigkeit ohne Induktionsperiode, die dann nach ca. 6 h bei einem Umsatz von ca. 40 % rapide abnimmt und in diesem Fall sogar gänzlich stoppt (Abbildung 3-37). Auch hier könnte die gewünschte Verbesserung durch Temperaturerhöhung erreicht werden. In Zusammenhang mit CuBr/BPED zeigt MMA nur bei erhöhter Temperatur (50°C) ein annehmbar kontrolliertes Verhalten ohne Induktionsperiode, hier tritt der Polymerisationsabbruch allerdings erst bei einem Umsatz von 75 % ein und ist wahrscheinlich eher auf die starke Viskositätszunahme zurückzuführen (Abbildung 3-35). Durch die eingehende Untersuchung von CuBr/BPED bei RT wurde auch festgestellt, dass das Auftreten einer Induktionsperiode nur für die Methacrylate zutrifft, mit tBA konnte eine von Anfang an konstante Geschwindigkeit bis zu einem Umsatz von 60 % gehalten werden, die dann allerdings wieder

stark abnahm (Abbildung 3-36). Im Allgemeinen ist die Zugabe von $\text{XCu}^{\text{II}}\text{L}_n$ zur Verringerung der Konzentration der aktiven Spezies ein guter Ansatzpunkt um die Polymerisationssgeschwindigkeit zu erniedrigen. Tabelle 3.18 fasst abschließend noch einmal alle Ansätze, die für eine weitere Optimierung in Betracht kommen, zusammen.

Tabelle 3.18: Zusammenfassung der ATRP-Ansätze im Rahmen der Kinetikuntersuchungen, 1 eq. = 0,15 mmol; (*): Daten beinhalten nur die Phase mit konstanter Radikalkonzentration

M	Zusammensetzung			Umsatz(*)	Dauer(*)	Bedingungen
	PR-MI	CuBr	L			
tBA			BPED			DMSO, RT
100	1	1	1,1	60%	5 h	1,5 M tBA
MMA			BPED			DMSO, 50°C
100	1	0,5	0,6	75%	1,5 h	1,5 M MMA
MMA			PMDETA			DMSO, RT
100	1	1	1,1	40%	6 h	1,5 M MMA
tBMA			PMDETA			DMSO, RT
100	1	1	1,1	85%	1 h	1,5 M tBMA
tBMA			PMDETA			DMF, RT
100	1	1	1,1	40%	4 h	1,5 M tBMA

Wie schon erwähnt wurden parallel zu den Kinetikuntersuchungen Anstrengungen unternommen, die Molmassen der Polyrotaxan brushes durch repräsentative GPC-Messungen zu ermitteln. In allen Messungen, die mit THF als Laufmittel durchgeführt wurden, wurden nur die noch verbliebenen Reste des Polyrotaxan-Makroinitiators mit Molmassen zwischen 100 kDa und 300 kDa detektiert, je nach eingesetztem Makroinitiator (vgl. Abbildung 3-29). Eine nachvollziehbare Begründung, die den Verbleib der Polyrotaxan brushes erklärt, konnte leider nicht gefunden werden. Möglicherweise treten starke Wechselwirkungen mit der stationären Phase ein. Für eine erwartete Molmasse von ca. 1,7 Mio. Da für

mittlere Umsätze sind sogar starke van der Waals Wechselwirkungen als Ursache denkbar. Erst der Wechsel auf das stärker polare Laufmittel N,N-Dimethylacetamid (DMAc) führte zur Erfassung der Polyrotaxan brushes im erwarteten Molmassenbereich von ca. 2 Mio. Da. Allerdings konnte die dafür nötige Betriebstemperatur von ca. 70°C vor Ort aufgrund der fehlenden Ausstattung nicht umgesetzt werden, sodass bis zum Abschluss der Arbeit lediglich die eine, in Abbildung 3-39 gezeigte Messung durchgeführt werden konnte.

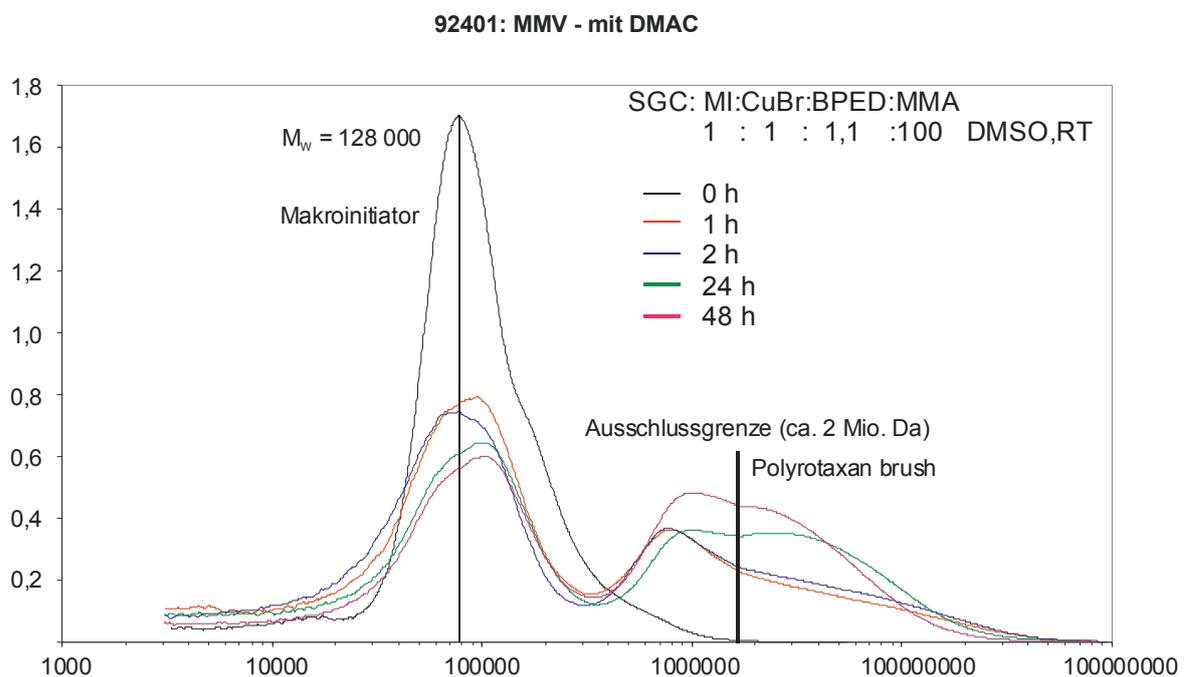


Abbildung 3-39: GPC-Kurve einer Polyrotaxan brush zu unterschiedlichen Reaktionszeiten, hergestellt mit MI:CuBr:BPED:MMA = 1 : 1 : 1,1 : 100 in DMSO bei RT

Wie die zuvor besprochenen Kinetikmessungen zeigten, hat man sich bei der Wahl der Probe für die GPC, die mit CuBr/BPED und MMA synthetisiert wurde, leider für die falsche entschieden. Es muss berücksichtigt werden, dass die Lage der Molmasse im Bereich der Ausschlussgrenze zu einer Verzerrung der Verteilungskurve führt, was das breite Signal der Probe für 1 h und 2 h erklärt. Allerdings zeigt sich hier ebenfalls, dass für eine Umsatzdauer von 24 h und höher lediglich eine

Verbreiterung der Molekulargewichtverteilung stattfindet. Die Signale bei 100 kDa deuten an, dass vermutlich CD-Sterne abfädeln, die bei einem Umsatz von über 90 % im gleichen Molmassenbereich liegen. Das Zurückbleiben von unverbrauchtem Makroinitiator ist sehr unwahrscheinlich. Aufgrund der fehlenden Kurven im mittleren Umsatzbereich können keine genaueren Aussagen getroffen werden, durch die Kenntnis des kinetischen Ablaufs der Polymerisation wird aber vermutet, dass es anfangs nach 2 h weiterhin zu einer kontinuierlichen Zunahme der Molmasse kommt und die Verbreiterung erst nach ca. 5 – 6 h einsetzt. Im Nachhinein kann aber für die Polyrotaxan brushes, welche mit CuBr/BPED und MMA hergestellt wurden schon alleine aufgrund der Induktionsperiode nichts anderes erwartet werden. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Existenz der Polyrotaxan brushes ebenfalls anhand der GPC durch Erhalt von Signalen im zu erwartenden Molmassenbereich bestätigt werden konnte. Weiterhin finden sich aufgrund der Signalverbreiterung im hohen Umsatzbereich Hinweise auf einen möglichen Kettenabbruch durch Radikalkombination und steht somit im Einklang mit den Ergebnissen der Kinetikuntersuchungen. Zur Verbesserung der Molekulargewichtsverteilung muss künftig darauf geachtet werden, dass die Molmassen nicht im Bereich der Ausschlussgrenze liegen, darüberhinaus sollten die untersuchten Polyrotaxan brushes mit Methacrylat-Seitenketten, wie schon für die Kinetik erläutert, mit dem Katalysatorsystem CuBr/PMDETA mit höherer Verdünnung polymerisiert werden.

Unter Berücksichtigung der hier erhaltenen Ergebnisse ist eine kontrollierte Darstellung der Polyrotaxan brushes über ATRP durchaus realistisch, doch bedarf es sowohl im präparativen als auch im analytischen Bereich weiterer Optimierungsarbeit um künftig strukturell klar definierte Produkte mit enger Molmassenverteilung herstellen und untersuchen zu können.

Zusammenfassung

Dieses Kapitel beschäftigt sich im ersten Teil mit der Darstellung von PEG-Polyrotaxanmakroinitiatoren aus α -Halogencarbonsäurehalogeniden. Zur Funktionalisierung kam dabei in erster Linie 2-Bromisobutyrylbromid (2-Bib) zum Einsatz, doch wurden auch einige Umsetzungen mit 2-Chlorpropionylchlorid (2-Cp) zu Vergleichszwecken durchgeführt. In beiden Fällen stellte sich durch Integration der Methylsignale der Initiatorgruppe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum heraus, dass auch durch Erhöhung der Äquivalentmenge an 2-Bib bzw. 2-Cp keine höheren Substitutionsgrade als 1,3 – 1,4 pro Glukoseeinheit erzielt werden konnten. Eine mögliche Ursache wurde auf die Strukturbedingte, sterische Hinderung für Polyrotaxane zurückgeführt. Die durch GPC ermittelten Molmassen lagen mit Werten zwischen ca. 100 kDa (PEG_{10k}) und 300 kDa (PEG_{35k}) im erwarteten Bereich.

Der zweite Teil des Kapitels befasst sich mit der Frage nach der Tauglichkeit der kontrollierten Atom Transfer Radikal Polymerisation (ATRP) zur Synthese von sog. Polyrotaxan brushes. Bei der Vorgehensweise konzentrierte man sich in erster Linie auf eine schnelle Optimierung des Verfahrens und untersuchte u. a. den kinetischen Verlauf für Polymerisationen mit Methylmethacrylat (MMA), tert-Butylmethacrylat (tBMA) und tert-Butylacrylat (tBA) unter Verwendung der Katalysatorsysteme CuBr/BPED, CuBr/PMDETA und CuBr/HMTETA. Dabei zeigte sich, dass generell alle ausgewählten Systeme Polymerisationen bei Raumtemperatur zulassen. Allerdings verliefen Polymerisationen mit CuBr/BPED nur mit tBA kontrolliert. Für MMA und tBMA stellte man anhand von semilogarithmischen Auftragungen der Kinetik eine Induktionsperiode fest, die eine anfängliche Schwankung der Radikalkonzentration ausdrückte. Diese Schwankungen können entweder durch eine zu langsame Startreaktion oder aber durch eine Abnahme an reaktiver Spezies durch Radikalkombination entstehen. Der so gebildete Überschuss an Deaktivator verlangsamt und stabilisiert im weiteren

Verlauf die Polymerisation. Diese Unregelmäßigkeiten zeigten sich hingegen für das System CuBr/PMDETA nicht, sodass künftig bei der Wahl von Methacrylaten als Seitenkette darauf ausgewichen werden sollte. Allgemein zeigten alle Polymerisationen bei Umsätzen zwischen 60 – 75 % eine starke Abnahme der Polymerisationsgeschwindigkeit, die oft in einem abrupten Abbruch der Reaktion endete. Als mögliche Ursachen hierfür wurden die Viskositätszunahme und ein nicht auszuschließender Abbruch durch Radikalkombination verantwortlich gemacht. GPC Kurven bestätigten in diesem Zusammenhang ein unkontrolliertes Reaktionsverhalten in den oben genannten Umsatzbereichen. Um dem Abhilfe zu schaffen, wurde ein frühzeitiger, kontrollierter Abbruch der Polymerisation bei Umsätzen zwischen 40 – 50 % vorgeschlagen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Unter den hergestellten, reaktiven PEG-Derivaten scheinen, neben PEG-Ts₂ (**1**), auch PEG-Cl₂ (**3**) und PEG-Ci₂ (**4**) generell für weitere Anwendungen geeignet zu sein. Allerdings sollten hierfür die Ausbeuten mit PEG_{10k} und PEG_{35k} gesteigert werden. PEG-MS₂ (**2**) dagegen ist zu Hydrolyse empfindlich um einem Auffädeln im wässrigen Medium Stand zu halten und kann lediglich als reaktives Zwischenprodukt eingesetzt werden, wie es u. a. bei der Darstellung einiger Bisammonium-PEGs gezeigt werden konnte. Die für die zweistufige Synthese der Polyrotaxane (Slippage Methode) hergestellten Derivate PEG-TMA₂ (**5**) und PEG-DMEA₂ (**6**) konnten ebenfalls in hohen Ausbeuten und Substitutionsgraden erhalten werden, die Synthesen von PEG-DEMA₂ (**7**) und PEG-NMP₂ (**8**) versagten dagegen.

Bei der Bildung der Pseudopolyrotaxane wurden zwei Darstellungswege unterschieden – die allgemein verbreitete Methode, bei der im Anschluß noch eine Rotaxanierung folgen muss und die Slippage Methode, bei der ein sog. Pseudostopper eine Energiebarriere hervorruft, die den Abfädelprozess bei Raumtemperatur hemmt. Im Rahmen der Slippage Methode konnte gezeigt werden, dass für **6** die gewünschte kinetische Hemmung des Abfädelprozesses in Wasser bei Raumtemperatur erzielt wurde, allerdings erschien die Stabilität der Polyrotaxane als nicht ausreichend für eine weitere Funktionalisierung, sodass sie keine Anwendung zur Darstellung der Polyrotaxan brushes fanden. Eine Verbesserung der Stabilität könnte hier durch den Einsatz von **8** erreicht werden, allerdings sollte vorher dessen Ausbeute verbessert werden. Für die allgemeine Methode wurden Pseudopolyrotaxane aus **1** hergestellt und ohne weitere Untersuchungen des Belegungsgrades abgestoppt.

Der Substitutionsgrad, der bei der Rotaxanierung erzielt wird, bestimmt die Gesamtausbeute des Polyrotaxans erheblich, da nur beidseitig

abgestoppte Polyrotaxane dauerhaft stabil sind. Aus diesem Grund entschied man sich für Polyrotaxane aus **1**. Als Stoppergruppen wurden, neben dem bereits in der Literatur bekannten 3,5-Dimethylphenol (DMP), auch 3,4,5-Trimethoxy-benzylamin (TMBA) und 1-Naphthol erfolgreich für die Rotaxanierung eingesetzt. Die neuen Stoppergruppen TMBA und 1-Naphthol lieferten mit Ausbeuten um 30 % und Belegungsgraden um 25 % zwar annehmbare Ergebnisse, konnten allerdings DMP nicht übertreffen. Um künftig auf diesem Wege bessere Substitutionsgrade und Belegungen zu erhalten, könnten entsprechende Thiolderivate als Stopper eingesetzt werden. Die gute Polarisierbarkeit des S-Atoms macht sie zu guten Nukleophilen, die zudem einen starken aziden Charakter aufweisen und daher auch die nötigen Thiolate in hohen Konzentrationen zu Verfügung stellen.

Die Herstellung der Makroinitiatoren wurde schließlich mit PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD (**9**) durchgeführt. Als Initiatorgruppen wurden sowohl 2-Bromisobutyryl (2-Bib) als auch 2-Chlorpropionyl (2-Cip) gewählt, wobei man sich später ausschließlich auf 2-Bib beschränkt hat. In beiden Fällen wurde ein Substitutionsgrad von ca. 1,3 – 1,4 pro Glukoseeinheit erreicht, die Ausbeuten lagen zwischen 70 % und 85 %. Eine mögliche Begründung für das Ausbleiben einer vollständigen Substitution könnte eine sterische Hinderung der OH-Gruppen durch, aufgrund von Wasserstoffbrücken, dicht benachbarte Cyclodextrine sein. In diesem Fall wäre eine Erhöhung des Substitutionsgrades durch die Gegenwart einer nicht nukleophilen Base während der Substitution denkbar, da eine Deprotonierung zum einen die Nukleophilie erhöht und zum anderen die Abstoßung direkt benachbarter Cyclodextrine bewirkt.

Zur Optimierung der Atom Transfer Radikal Polymerisation (ATRP) mit Polyrotaxan-Makroinitiatoren hat man sich auf die Anwendung von Cu-Katalysatoren mit den Liganden PMDETA, HMTETA und BPED beschränkt. Kinetische Untersuchungen der Polymerisationen mit MMA, tBMA und tBA zeigten in fast allen Fällen einen kontrollierten Verlauf,

allerdings stellte sich ebenfalls heraus, dass die Polymerisationsgeschwindigkeit bei höheren Monomerumsätzen ab ca. 70 % stark abnimmt. Eine mögliche Begründung wurde durch die dicht gedrängten Seitenketten und die dadurch gegebene Beeinflussung der Diffusion des Monomers zum reaktiven Kettenende gegeben. Weiterhin könnte der Deaktivierungsschritt durch den Katalysator aus denselben Gründen gehemmt sein. Insgesamt steigt dann, die Wahrscheinlichkeit eines Kettenabbruchs. Eine Verbesserung der Situation wäre entweder durch den Einsatz von Markoinitiatoren mit geringeren Substitutionsgraden der Initiatorgruppe oder durch einen frühzeitigen Abbruch der Polymerisation denkbar. Ebenfalls möglich wären Polymerisationen in Substanz unter Anwendung von Katalysatorsystemen, bei denen das Redoxgleichgewicht weit auf Seiten der inaktiven Spezies liegt, die Kontrolle über die Polymerisation kann auch durch weniger polare Lösungsmittel erreicht werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Reagenzien, Methoden und Geräte

Die Polyethylenglykole mit den molaren Massen 3400, 10000 und 35000 g/mol wurden von den Firmen Fluka und Sigma Aldrich bezogen und vor ihrer Verwendung durch Destillation mit Toluol als Schlepplmittel getrocknet. α -Cyclodextrin und 2-Hydroxyisopropyl- α -Cyclodextrin wurden bei der Firma Wacker-Chemie in Pharmaqualität erworben und stets bei 100°C im Vakuum getrocknet. Die Feinchemikalien (PMDETA, HMTETA, CuBr anhydrous, u. s. w.) wurden mindestens in Reinheiten > 97% und, wenn nichts anderes beschrieben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Sie wurden alle von den Firmen Sigma Aldrich, Fluka oder Acros Organics bezogen, ausgenommen 2-Pyridincarboxaldehyd, welcher für die Synthese des BPED-Liganden verwendet wurde; er stammt von der Firma Alfa Aesar. Die für die ATRP eingesetzten Monomere wurden zur Entfernung der Inhibitoren zuerst über neutralem Aluminiumoxid abfiltriert und anschließend über Kalziumhydrid getrocknet und abdestilliert. Sie wurden darüberhinaus bis zu ihrer Verwendung im Dunklen bei -20°C gelagert. Der Ligand N,N,N',N'',N'''-Pentamethyldiethylentriamin (PMDETA) wurde ebenfalls vor seinem Einsatz destillativ gereinigt. Kupfer(I)bromid (CuBr 98%, Aldrich) wurde zur Abtrennung von CuBr₂ über Nacht in Eisessig bei Raumtemperatur gerührt, abfiltriert und mehrfach mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Nach Trocknung unter Hochvakuum bei Raumtemperatur wurde CuBr unter N₂-Atmosphäre in einem Schlenkkolben aufbewahrt. Des Weiteren wurden alle flüssigen Liganden und Monomere vor ihrer Verwendung durch Einleiten von N₂ über eine Dauer von 30 min von O₂ befreit. Die Reaktionen wurden fast alle unter N₂-Atmosphäre durchgeführt und mit einem Magnetheizrührer der Firma Heidolph durchmischt und gehitzt, als Wärmevermittler wurde ein Ölbad verwendet. Die Trocknung der Produkte wurde entweder durch

Gefriertrocknen oder durch Hochvakuum (10^{-2} mbar) erreicht. Die Umsetzung von Trimethylamin (99% anhydrous, Aldrich) mit PEG zu Bis(trimethyl-ammonium)polyethylenglykol wurde in einem Druckglasreaktor büchi miniclave drive bmc 075 der Firma BüchiGlasUster unter einem Druck von 2 – 3 bar durchgeführt.

NMR-Spektren wurden mit einem Spektrometer des Typs Magnet System 400 MHz Ultra shield plus (^1H : 400.00 MHz, ^{13}C : 125.71 MHz) oder Avance 500 (^1H : 500.00 MHz, ^{13}C : 125.71 MHz) der Firma Bruker BioSpin bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in parts per million (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) angegeben. Als interner Standard dienten jeweils die Resonanzen der nicht vollständig deuterierten Lösungsmittel. Die ^1H -NMR-Spektren wurden dabei stets mit gesättigten Probenlösungen, höheren Relaxationszeiten und 256 Experimenten (256 Pulse) gemessen. Zur Auswertung der NMR-Spektren wurde die Software ACD 7.0 der Firma Advanced Chemistry Development Inc. herangezogen. Die Protonen bzw. Kohlenstoffatome wurden ausgehend vom PEG-Rückgrad zum Terminus mit 1, 2, 3, ... durchnummeriert, chemisch äquivalente Atome wurden dementsprechend mit 1', 2', 3' ... gekennzeichnet. Die Glycopyranoseeinheit des Cyclodextrins wurde anschließend zur klaren Unterscheidung beginnend mit dem anomeren Zentrum mit den Ziffer 1'', 2'', 3'', ... versehen, die Nummerierung der Polymerseitenketten erfolgte entsprechend mit 1''', 2''', 3''', u. s. w. Die Multiplizitäten werden durch die Abkürzungen **s** für Singulett, **d** für Dublett, **t** für Triplett, **m** für Multipllett, **dt** für Dublett von Triplett und **bs** für breites Signal beschrieben.

DOSY-NMR-Experimente wurden teils mit dem oben beschriebenen NMR-Spektrometer Avance 500 und teils bei der Firma Bruker BioSpin selbst gemessen. Alle Messungen wurden in DMSO- d_6 durchgeführt.

NMR-Kinetikmessungen im Rahmen der ATRP wurden in zwei unterschiedlichen Varianten durchgeführt. Einmal wurden nach den

entsprechenden Zeiten Proben von je 1ml entnommen, die Polymerisation durch Einleiten von Luft abgestoppt und anschließend gemessen. Bei der zweiten Methode wurde die Polymerisation in einem, zuvor mit Argon gespülten NMR-Tube durchgeführt und bei gewünschten Zeiten gemessen. Die Reaktionen wurden in deuteriertem DMSO-d₆ mit 1,2-Dichlorbenzol als internen Standard durchgeführt.

Infrarotspektren wurden mit einem FT-IR-Spektrometer Tensor 27 der Firma Bruker Optik GmbH als Reflexionsspektren mit der GoldenGate-Micro-ATR-Technik aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm OPUS 4 der Bruker Optik GmbH.

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 35/40 – 63/70 µm und einem Fluß von 10 ml min⁻¹ durchgeführt. Zur dünnenschichtchromatographischen Analyse wurden die Fertigfolien ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄, mit einer Schichtdicke von 0.25mm, der Firma Macherey-Nagel & Co. verwendet.

Gelpermeationschromatographie (GPC) wurde zur Untersuchung der Molmassen der Polymere und der Auffädeldkinetik der Bisammonium-PEG-pseudopolyrotaxane herangezogen. Es wurde hierzu für die wässrige GPC die Säule Suprema 30 (Porengröße 30Å, Trennbereich 100 Da – 20 kDa) der Firma Polymer Standard Service PSS (Mainz) als stationäre Phase verwendet. Die Detektion erfolgte mit einem RI-Detektor LR 40 der Firma Viskotek in Kombination mit einem Lichtstredetektor von PSS und einem polarimetrischen Detektor „ChiraLyser“ von IBZ. Die Zweikolbenpumpe 515 HPLC Pump von Waters gewährleistete einen kontinuierlichen Fluss von 1ml min⁻¹. Die Ermittlung der Molmasse erfolgte relativ zu Pullulanstandards (M_n 342 Da - 641 kDa) der Firma PSS Polymer Standard Service. Für die organischen GPC-Messungen wurde THF p.a. als Lösungsmittel verwendet. Es wurde einmal eine Säule des Typs Nucleogel GPC 103-5 (Partikelgröße 5 µm, optimaler Trennbereich 9 kDa - 100 kDa) der Firma Macherey-Nagel, sowie eine Säulenkombination aus zwei Säulen µStyragel mit Partikelgröße 10⁴ Å und 10⁵ Å von Waters verwendet.

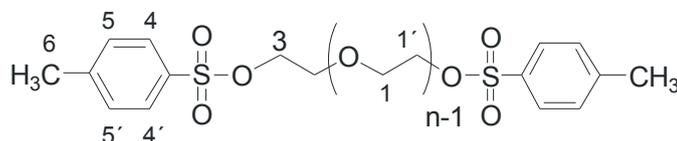
Zur Detektion wurde hier nur ein RI-Detektor 2410 der Firma Waters eingesetzt. Der Fluss wurde mit einer HPLC-Pumpe 1515 Isocratic HPLC Pump der Firma Waters auf 1 ml min^{-1} festgelegt. Die Molmassen wurden relativ zu Polystyrolstandards (M_n 435 Da – 1010 kDa, PDI = 1,04 – 1,06) ermittelt.

Für Ultrafiltration mit organischen Lösungsmitteln (hier: Ethylacetat und DMSO) wurde eine Ultrafiltrationszelle der Firma Berghof (max. Druck 80 bar) und eine lösungsmittelbeständige Membran MPF-U20-S (Ausschlussgrenze 20 kDa) von Koch Membran Systems verwendet. Einen Fluss zwischen $1 - 3\text{ ml min}^{-1}$ wurde mit einer HPLC-Pumpe HD2-200 der Firma BESTA erreicht. Ultrafiltration mit Wasser wurde in einer Ultrafiltrationszelle von Millipore (max. Druck 6bar) mit einer Cellulosemembran NADIR PM UC005 (Ausschlussgrenze 5kDa) der Firma Microdyn Nadir durchgeführt. Es wurde eine Pumpe gamma/L von Pro Minent Dosiertechnik verwendet.

5.2 Synthesevorschriften

5.2.1 Polyethylenglykol-Derivate

Polyethylenglykolbistosylat (PEG-Ts₂) (1)

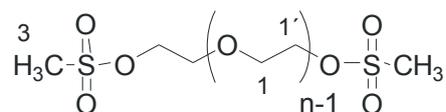


In einem 50 ml Rundkolben werden unter N₂-Atmosphäre 10 g (0,001 mol) getrocknetes Polyethylenglykol (10 kDa) vorgelegt und in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Anschließend wird die Lösung mit Hilfe eines Eisbades auf 0°C abgekühlt und 3,8 g (0,048 mol) wasserfreies Pyridin (1,2 eq. bzgl. Tosylchlorid) zugegeben. Man lässt die Lösung ca. 30 min rühren. Danach werden im N₂-Gegenstrom 7,63 g (0,04 mol) Tosylchlorid (20 eq. bzgl. OH-Gruppe von PEG) zugegeben und mit wenig Dichlormethan nachgespült. Das Reaktionsgemisch wird weitere 2 – 3 h bei 0°C unter N₂-Atmosphäre gerührt, danach auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht weiter gerührt.

Das Produkt wird anschließend in Diethylether (200 ml) gefällt, abgesaugt und dreimal mit wenig Diethylether gewaschen. Um überschüssiges Tosylchlorid abzutrennen, wird der erhaltene Niederschlag mehrere Stunden in ca. 100 ml Toluol gerührt und erneut filtriert. Das Filtrat wird anschließend bis zur Trockne eingeeengt und der dabei erhaltene Feststoff in wenig Dichlormethan gelöst. Zuletzt wird noch einmal in Diethylether ausgefällt und abgesaugt. Nach Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur erhält man einen weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 75 – 80 % und einem Substitutionsgrad von ca. 90 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 H-6 (s, 6H), 3.50 H-1/1' (bs, 909 H), 4.09-4.11 H-3 (m, 4H), 7.46-7.48 H-5 (d, ³J = 8.52 Hz, 4H), 7.76-7.78 H-4 (d, ³J = 8.20 Hz, 4H)

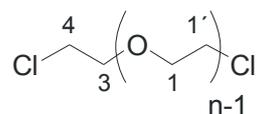
Polyethylenglykolbismesylat (PEG- Ms_2) (2)



Zur Umsetzung mit Methansulfochlorid werden 5 g (0,0005 mol) trockenes Polyethylenglykol (10 kDa) in einem 50 ml Zweihalskolben unter N_2 -Atmosphäre vorgelegt und in 7 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Hilfe eines Eisbades auf 0°C abgekühlt und 1,19 g (0,015 mol) Pyridin (1,5 eq. bzgl. Methansulfochlorid) zugegeben. Die Lösung rührt weitere 30 min bei 0°C bevor 1,15 g (0,01 mol) Methansulfochlorid (10 eq. pro OH-Gruppe) mittels Spritze zugetropft werden. Nach beendeter Zugabe wird 2 h weiter bei 0°C gerührt, anschließend das Eisbad entfernt und 3 d bei RT unter N_2 weitergerührt.

Die braune Suspension wird danach mit ca. 50 ml Dichlormethan verdünnt, das während der Reaktion entstandene Pyridiniumchlorid wird abfiltriert und die Reaktionslösung anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Durch Fällen in Diethylether (100 ml) erhält man das Rohprodukt, welches danach in Wasser gelöst und über Nacht ultrafiltriert wird (Cut off 5000 Da; Permeationsvolumen 1,2 l). Die Ausbeute beträgt 84 % bei einem Substitutionsgrad von ungefähr 82 % vor der Ultrafiltration und 71 % nach der Ultrafiltration.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.05 H-3 (s, 6H), 3.61 H-1/1' (bs, 909 H)

Polyethylenglykolschlorid (PEG-Cl₂) (3)

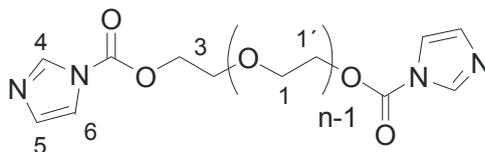
20 g (0,006 mol) Polyethylenglykol (3,4 kDa) werden unter N₂ im Kolben vorgelegt und in 50 ml Toluol bei 80°C gelöst. Anschließend werden 5 ml Pyridin zugegeben und 1,5 g (0,013 mol) Thionylchlorid (1,1 eq. pro OH-Gruppe) innerhalb von 20 min zugetropft, wodurch während des Zutropfens Pyridiniumchlorid ausfällt. Das Reaktionsgemisch rührt weitere 4 h bei 80°C unter N₂.

Zur Abtrennung des Produkts wird zuerst das ausgefallene Pyridiniumchlorid heiß abfiltriert und die Lösung anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der so erhaltene Feststoff wird in ca. 20 ml Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether ausgefällt, abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und über Nacht im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Man erhält das Produkt als weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 90 % und einem Substitutionsgrad von 98 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31-3.33 äußere H-Atome (m), 3.39-3.41 H-3 (m, 4H), 3.50 H-1/1' (bs, 309H), 3.66-3.70 H-4 (m, 4H)

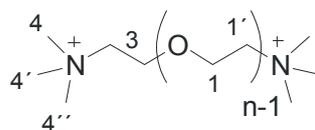
Polyethylenglykolbiscarbonylimidazol (PEG-Ci₂) (4)



Es werden 5 g (0,0015 mol) Polyethylenglykol (3,4 kDa) und 0,72 g (0,0045 mol) 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) (1,5 eq. pro OH-Gruppe) im zuvor mit N₂ belüfteten Kolben vorgelegt und in 8 ml absoluten Dichlormethan gelöst. Danach wird die Lösung 3 d unter Rückfluss und N₂ gerührt.

Anschließend wird das Produkt durch Eintropfen in Diethylether (100 ml) ausgefällt und einige Zeit bei Raumtemperatur gerührt, um unumgesetztes CDI vollständig zu lösen. Nach Absaugen, Waschen mit Diethylether und Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur erhält man die gewünschte Verbindung mit einer Ausbeute von 91 % und einem Substitutionsgrad von ca. 48 %.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 3.63 H-1/1' (bs, 309H), 4.25 H-2 (m, 4H), 4.57 H-3 (m, 4H), 7.08 H-5 (s, 2H), 7.61 H-6 (s, 2H), 8.32 H-4 (s, 2H)

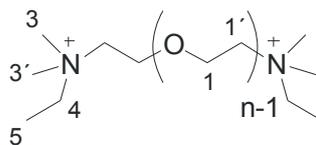
Bis(trimethylammonium)polyethylenglykol (PEG-TMA₂) (5)

Die Umsetzung von Polyethylenglykol mit gasförmigen Trimethylamin (anhydrous, 99 %) erfolgt im Druckautoklaven. Hierzu werden 12 g (0,0012 mol) Polyethylenglykol (10 kDa) im Autoklaven vorgelegt und ca. 30 min mit N₂ gespült. Anschließend löst man PEG in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan und leitet Trimethylamin in die Lösung ein, bis 1 bar Überdruck erreicht ist. Zur Verflüssigung des Trimethylamins wird der Autoklav mit Hilfe eines Eisbades abgekühlt. Danach werden 3 g (0,026 mol) Methansulfochlorid (10 eq. pro OH-Gruppe) mittels Spritze eingetroppt, wodurch ein weißer Niederschlag ausfällt. Nach ca. 1 h wird erneut Trimethylamin (TMA) in den Autoklaven kondensiert. Das Reaktionsgemisch rührt über Nacht bei Raumtemperatur und 1 bar TMA-Überdruck.

Die leicht bräunliche Lösung wird anschließend mit 50 – 75 ml Dichlormethan verdünnt, der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationverdampfer leicht eingengt. Durch Fällung in ca. 200 ml Diethylether erhält man einen gelblich braunen Niederschlag. Dieser wird abgesaugt, in Wasser gelöst und über Nacht ultrafiltriert (Cut-off 5000 Da, Permeationsvolumen 2,5 – 3l). Man erhält einen gelblichen Feststoff in einer Ausbeute von 70 % und einem Substitutionsgrad von 90 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.41 H-4 /4' /4'' (s, 18H), 3.62 H-1/1' (bs, 909 H), 3.78 - 3.70 H-3 (m, 6H)

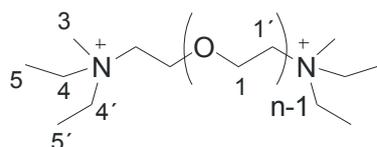
Bis(dimethylethylammonium)polyethylenglykol (PEG-DMEA₂) (6)



Es werden 6 g (0,0006 mol) Polyethylenglykol (10 kDa) vorgelegt und in 8 ml wasserfreiem Dichlormethan unter N₂ bei Raumtemperatur gelöst. Danach wird ein Überschuss an Dimethylethylamin (15 ml, 65 %Vol) so langsam zugetropft, dass das dabei ausfallende Polyethylenglykol wieder gelöst wird. Das Gemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 1,4 g (0,012 mol) Methansulfochlorid (10 eq. pro OH-Gruppe) unter Eiskühlung, dabei muss erneut darauf geachtet werden, dass kein Polyethylenglykol ausfällt. Nach beendeter Zugabe wird auf 50°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch rührt über Nacht unter N₂-Atmosphäre bei 50°C.

Danach wird die braune Reaktionslösung in wenig Dichlormethan verdünnt und in Diethylether (100 ml) ausgefällt. Nach Absaugen des braunen Feststoffs wird erneut in so wenig wie möglich Dichlormethan gelöst und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Nach einiger Zeit trennt sich ein dunkel braunes Öl ab. Die nun fast farblose Lösung wird zuletzt in Diethylether (100 ml) getropft um das Produkt auszufällen, welches abgesaugt und anschließend über Nacht ultrafiltriert wird (Cut-off 5000 Da, Permeationsvolumen 2,5 – 3l). Nach Gefriertrocknen erhält man einen leicht bräunlichen Feststoff mit einer Ausbeute von 70% und einem Substitutionsgrad von ungefähr 96%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 - 1.40 H-5 (t, ³J = 7.28 Hz, 6H), 3.33 H-3/3' (s, 12H), 3.62 H-1/1'/4 (bs, 913 H), 3,86 H-4 (m, 4H)

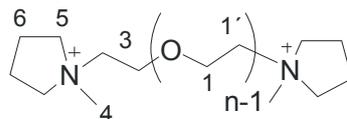
Bis(diethylmethylammonium)polyethylenglykol (PEG-DEMA₂) (7)

1 g (0,0001 mol) Polyethylenglykolbistosylat (10 kDa) wird im Reaktionskolben über Nacht bei 35 – 40°C im Hochvakuum getrocknet und anschließend in 5 ml Dichlormethan gelöst. Durch die Zugabe eines Überschusses an Diethylmethylamin (10 ml, 65 %Vol) verfärbt sich die Reaktionslösung rot-braun und wird über Nacht unter Rückfluss und N₂-Atmosphäre gerührt.

Fällen in Diethylether (50 ml) liefert einen bräunlichen Feststoff, der anschließend abgesaugt und gewaschen wird. Zu guter Letzt wird das Rohprodukt in Wasser gelöst, Ultrafiltriert (Cut-off 5000 Da, Permeationsvolumen 2 l) und gefriergetrocknet. Man erhält das Produkt in Form eines leicht bräunlichen Pulvers mit einer Ausbeute von 51 % und einem Substitutionsgrad von ca. 49 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18-1.22 H-5/5' (t, ³J = 7.28 Hz, 12H), 2.95 H-3 (s, 6H), 3.50 H-1/1'/4/4' (bs, 917 H)

Polyethylenglykolbis – (N – Methylpyrrolidon) (PEG – NMP₂) (8)



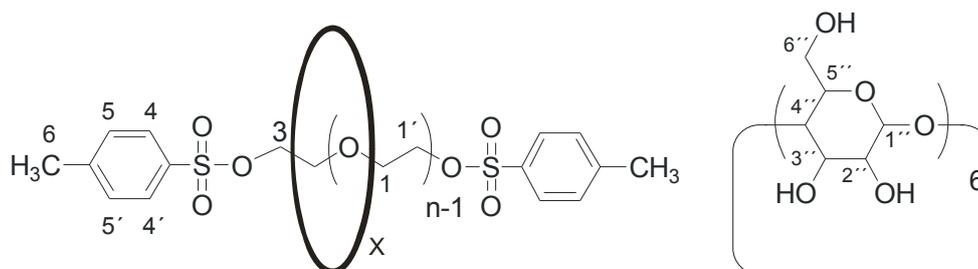
Man löst 5 g (0,0005 mol) Polyethylenglykol (10 kDa) in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan unter N₂-Atmosphäre, gibt anschließend 10 ml N-Methylpyrrolidin (65 %Vol) hinzu und rührt ca. 20 – 30 min bei Raumtemperatur. Danach erfolgt die Zugabe von 1,15 g (0,010 mol) Methansulfochlorid (10 eq. pro OH-Gruppe) durch langsames Zutropfen mit Hilfe einer Spritze ebenfalls bei Raumtemperatur. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht bei 50°C unter N₂ gerührt.

Das inzwischen braune Reaktionsgemisch wird anschließend mit 5 ml Dichlormethan verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Nach einiger Zeit scheidet sich ein braunes Öl ab. Die organische Phase wird abgetrennt und erneut verdünnt, um die Reste des Öls zu entfernen. Das Rohprodukt wird danach durch Eintropfen in Diethylether (200 ml) ausgefällt und gewaschen. Zuletzt wird der nach der Fällung erhaltene Feststoff in Wasser gelöst und über nach ultrafiltriert (Cut-off 5000 Da, Permeationsvolumen 2,5 l). Nach Gefriertrocknen erhält man einen weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 10 % und einem Substitutionsgrad von 76 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.08 – 2.14 H-6 (bs, 8H), 3.03 H-4 (s, 6H), 3.50 H-1/1' (bs, 909H), 3.84 H-5 (bs, 8H)

5.2.2 Polyethylenglykolpolyrotaxane

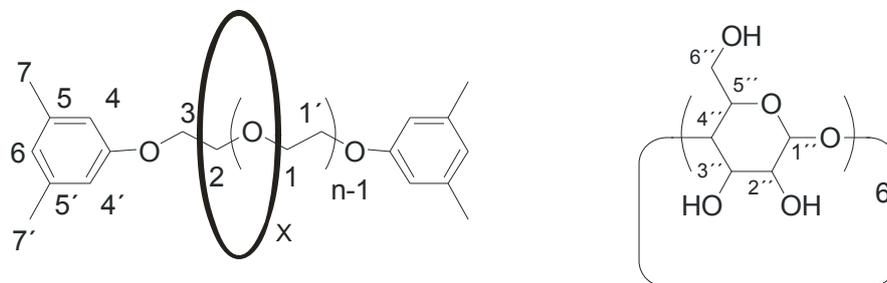
5.2.2.1 Allgemeine Vorschrift für Pseudopolyrotaxane ausgehend von PEG-Ts₂



Es werden jeweils gesättigte Lösungen aus α -Cyclodextrin (0,14 M) und PEG-Ts₂ (0,005 M) gemäß der in Tabelle 3.12 angegebenen α -CD/PEG-Dimer Verhältnisse vereinigt. Der Auffädungsprozess kann visuell anhand der zunehmenden Trübung, die bereits nach 30 min eintritt, verfolgt werden. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur an der Luft stehen gelassen und getrocknet, wodurch man ein farbloses Gel erhält. Diese wird zuletzt in wenig Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Man erhält einen farblosen, pulvrigen Feststoff. Die Ausbeute wurde nicht ermittelt, da zu diesem Zeitpunkt keinen Versuche unternommen wurden unaufgefädertes α -Cyclodextrin abzutrennen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.43 H-7 (s), 3.26 – 3.31 H-2'' (m, 1H), 3.40 H-4'' (t, ³J = 9.03 Hz, 1H), 3.50 H-1/1' (s), 3.55 – 3.68 H-5''/6'' (m, 3H), 3.73 – 3.78 H-3'' (t, ³J = 9.30 Hz, 1H), 4.12 H-3 (m), 4.43 – 4.46 OH an C-6'' (t, ³J = 5.5 Hz, 1H), 4.78 H-1'' (d, ³J = 3.26 Hz, 1H), 5.41 OH an C-3'' (d, ³J = 2.51 Hz, 1H), 5.48 -5.49 OH an C-2'' (d, ³J = 7.02 Hz, 1H), 7.49 H-5/5' (d), 7.90 H-4/4' (d)

5.2.2.2 Allgemeine Synthesevorschrift für Polyrotaxane ausgehend von PEG-Ts₂-pseudorotaxa- α -CD (9), (10), (11)



Im Vorfeld muss PEG-Ts₂-pseudorotaxa- α -CD über Nacht im Hochvakuum bei 35 – 40°C getrocknet werden. Nachdem 2,62 g (0,055 mol) Natriumhydrid durch Suspensieren in ca. 5 – 10 ml n-Hexan vom Mineralöl befreit und getrocknet wurden, wird dieses in 50 ml absolutem DMF suspendiert. Zu dieser Suspension wird anschließend eine zuvor in einem separaten Kolben unter N₂ hergestellte Lösung von 0,042 mol des entsprechenden Stoppers (DMP, TMBA, Naph) in 5 ml wasserfreiem DMF langsam zutropft. Ein zu starkes Aufschäumen während des Zutropfens sollte unbedingt verhindert werden. Die Suspension wird nach beendeter Zugabe noch weitere 15 min bei Raumtemperatur zur Vervollständigung der Deprotonierung gerührt. Anschließend gibt man 6,0 g PEG-Ts₂-pseudorotaxa- α -CD portionsweise im N₂-Gegenstrom zu, wodurch sich das Reaktionsgemisch allmählich verklumpt. Deshalb wird gegen Ende der Zugabe mit weiteren 15 ml DMF_{abs.} verdünnt. Man lässt nun 1 d bei Raumtemperatur unter N₂-Atmosphäre rühren.

Anschließend wird die Reaktionslösung in ca. 250 ml Methanol gegossen und der dabei ausgefallene Niederschlag abzentrifugiert und dreimal im Zentrifugenglas mit Methanol gewaschen. Nachdem man anschließend das farblose Gel in wenig DMSO (je Zentrifugenglas ca. 3 ml) gelöst hat, wird dieser Schritt ein weiteres Mal wiederholt. Zuletzt wird noch einmal in ca.

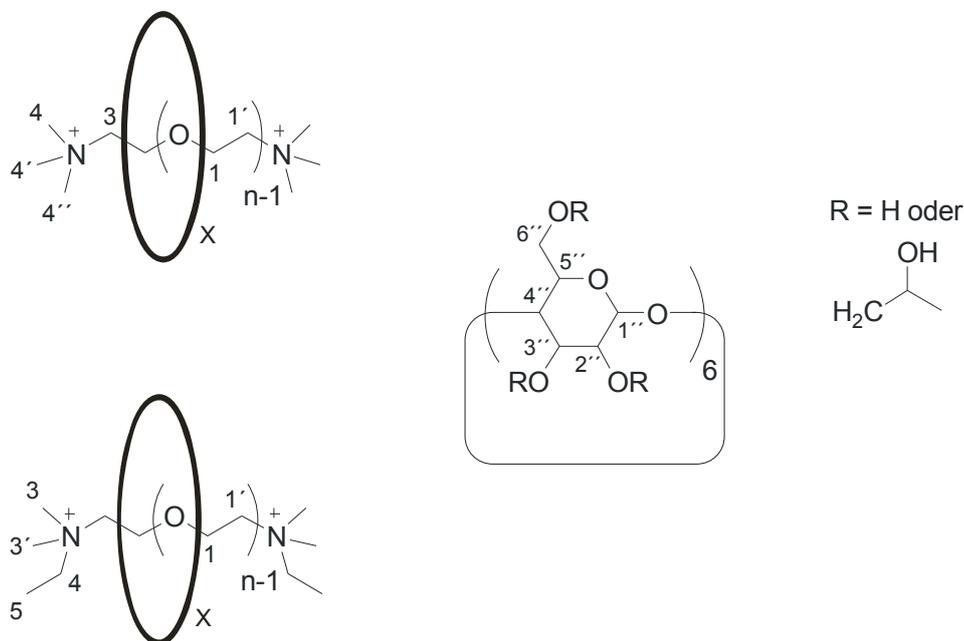
250 ml Wasser ausgefällt, der Niederschlag erneut abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen und gefriergetrocknet.

Man erhält einen fast farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 30 – 43 %, und einem Belegungsgrad an α -CD von ca. 30 – 41 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 H-7/7' (bs), 3.31 H-2'' (bs), 3.42-3.44 H-4'' (bs), 3.50 H-1/1' (bs), 3.56 H-5'' (bs), 3.63 H-6'' (bs), 3.73 H-3'' (bs), 4.40 OH an C-6'' (bs, 1H), 4.78 H-1'' (bs, 1H), 5.46 OH an C-3'' (bs, 1H), 5.61 OH an C-2'' (bs, 1H), 6.46 – 6.55 H-4/4'/6 (bs)

Anmerkung: Die Integration der Signale des Stoppers und der Glycopyranoseeinheit von α -Cyclodextrin konnte nicht durchgeführt werden. Die Stoppergruppe ist als Terminus von PEG nur sehr schwach und auch nur bei $\text{PEG}_{3,4k}$ zu erkennen. Die Signalverbreiterung der Glycopyranoseeinheit führt dazu, dass die Signale mit dem des PEG-Rückgrats zusammenfallen, sie konnten lediglich zusammen mit einem Integral von ca. 6 bestimmt werden.

5.2.2.3 Allgemeine Synthesevorschrift für Pseudopolyrotaxane ausgehend von Bisammonium-PEG-Derivaten



Es werden jeweils Lösungen der entsprechenden Cyclodextrine (α -Cyclodextrin (Tabelle 3.11) oder 2-Hydroxypropyl- α -Cyclodextrin (Tabelle 3.7 und 3.8)) und Bisammonium-PEG-Derivate (PEG-TMA₂, PEG-DMEA₂) bei Raumtemperatur vereinigt und über Nacht stehen gelassen. Das entstandene farblose Gel wird anschließend mehrfach mit viel Wasser gewaschen und getrocknet. Im Falle der 2-Hydroxypropyl- α -Cyclodextrin Pseudopolyrotaxane werden wasserlösliche Einschlussverbindungen gebildet, die anschließend durch Ultrafiltration mithilfe einer Cellulosemembran mit einer Ausschlussgrenze von 5000 Da gereinigt werden können. Das Permeationsvolumen sollte ca. 2,5 l (sechsfaches Zellenvolumen) betragen, um die vollständige Abtrennung der niedermolekularen Bestandteile zu gewährleisten. Nach Gefriertrocknen erhält man einen farblosen Feststoff. Die Ausbeute der Pseudopolyrotaxane mit 2-Hydroxypropyl- α -Cyclodextrin lag bei 90 %, der Belegungsgrad wurde

mit 7 – 9 % bestimmt. Für die Pseudopolyrotaxane mit α -Cyclodextrin wurde eine Belegung von 25 – 30% und eine Ausbeute von 50 – 75 % ermittelt.

PEG-TMA₂-rotaxa-2-HP- α -CD

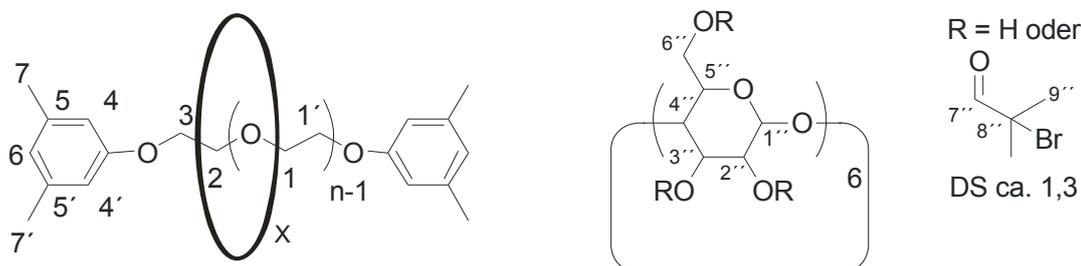
¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.12 – 1.13 CH₃ von Isopropyl (d, ³J = 5.99Hz 3H), 3.17 H-4 (s), 3.44 – 3.46 CH₂ von Isopropyl (m), 3.56 – 3.61 H-2'' (m), 3.68 H-1/1' (s, 309H), 3.80 – 3.97 H-3''/4''/5''/6'' (m), 5.02 & 5.18 H-1'' (bs)

PEG-DMEA₂-rotaxa-2-HP- α -CD

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.12 – 1.13 CH₃ von Isopropyl (d, ³J = 5.99Hz 3H), 1.36-1.40 H-5 (t, ³J = 7.28 Hz), 3.44 – 3.46 CH₂ von Isopropyl (m), 3.56 – 3.61 H-2'' (m), 3.68 H-1/1' (s, 309H), 3.80 – 3.97 H-3''/4''/5''/6'' (m), 5.02 & 5.18 H-1'' (bs)

5.2.3 Synthese der Polyrotaxan-Makroinitiatoren

5.2.3.1 Polyethylenglycol-(bis-3,5-dimethylphenolat)-rotaxa-(2-bromisobutyryl)- α -Cyclodextrin (PEG-DMP₂-rotaxa-(2-Bib)- α -CD) (**12**)



Als Lösungsmittel dienen ca. 20 ml einer 8-9 %igen Lösung aus LiCl in wasserfreiem Dimethylacetamid (DMAc). Hierzu muss LiCl über Nacht bei 110°C im Hochvakuum getrocknet und anschließend bei 60°C unter N₂ in

DMAc gelöst werden. Danach werden 750 mg (0,61 mmol) PEG-DMP₂-rotaxa- α -CD während des Abkühlens auf Raumtemperatur zugegeben und solange gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist. Anschließend werden ein Spatelspitze Dimethylaminopyridin und 8,9 ml Pyridin (5 eq. bzgl. 2-Bromisobutyrylbromid) der Lösung zugesetzt und ca. 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Zuletzt werden 5,01 g (0,022 mol) 2-Bromisobutyrylbromid (2 eq. pro OH-Gruppe) unter Eiskühlung langsam zugetropft; es muss darauf geachtet werden das dabei kein Niederschlag ausfällt. Während des Zutropfen verfärbt sich die Reaktionslösung gelb bis orange, anfangs verschwindet die Farbe noch allmählich später bleibt sie bestehen. Das Reaktionsgemisch wird danach noch 2 – 3 Tage bei Raumtemperatur unter N₂ gerührt.

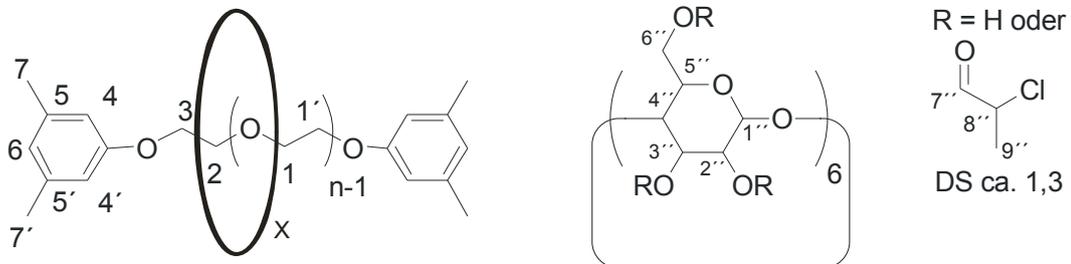
Anschließend wird die Lösung mit ca. 50 ml Aceton verdünnt und durch Eintropfen in Wasser (100 ml) ausgefällt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und solange gewaschen bis die gelbe Farbe im Waschwasser ausbleibt. Danach wird noch einmal umgefällt, gegebenenfalls kann auch in Ethylacetat ultrafiltriert werden (Cut-off 20 kDa).

Man erhält einen leicht gelblichen Feststoff mit einer Ausbeute von 89 % und einem Substitutionsgrad von > 1,3.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.73 – 1.88 H-9'' (bs), 3.50 H-1/1' (s), 3.59 H-2'' (bs), 3.76 H-4'' (bs), 3.91 H-5'' (bs), 4.28 H-6'' (bs), 4.44 H-3'' (bs), 4.82 OH (bs), 5.07 H-1'' (bs)

¹³C-NMR (125.71 MHz, DMSO-d₆) δ 29.16 (9''), 56.77 (8''), 63.75 (6''), 68.85 (5''), 69.73 (2'', 1, 1'), 74.61 (3''), 81.07 (4''), 98.10 (1''), 170.18 – 170.64 (7'')

5.2.3.2 Polyethylenglycol-(bis-3,5-dimethylphenolat)-rotaxa-(2-chlorpropionyl)- α -Cyclodextrin (PEG-DMP₂-rotaxa-(2-Cp)- α -CD) (**13**)



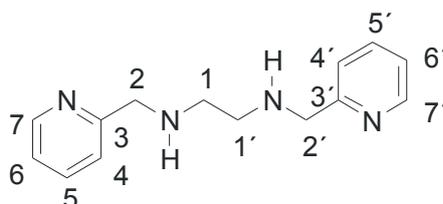
Die Darstellung von PEG-DMP₂-rotaxa-(2-Cp)- α -CD erfolgt entsprechend der Synthese von PEG-DMP₂-rotaxa-(2-Bib)- α -CD.

Die Ausbeute liegt hier allerdings nur bei 33 % bei gleichem Substitutionsgrad von > 1,3.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 – 1.58 H-9'' (bs), 3.50 H-1/1' (s), 3.80 – 5.46 H-1'' - H-6'' (bs)

5.2.4 Synthese des ATRP-Liganden N,N'-Di(3-hexoxo-3-oxopropyl)-N,N'-bis(2-pyridylmethyl)ethan-1,2-diamin (BPED)

5.2.4.1 N,N'-Bis(2-pyridylmethyl)ethan-1,2-diamin (BPED 1.Stufe)



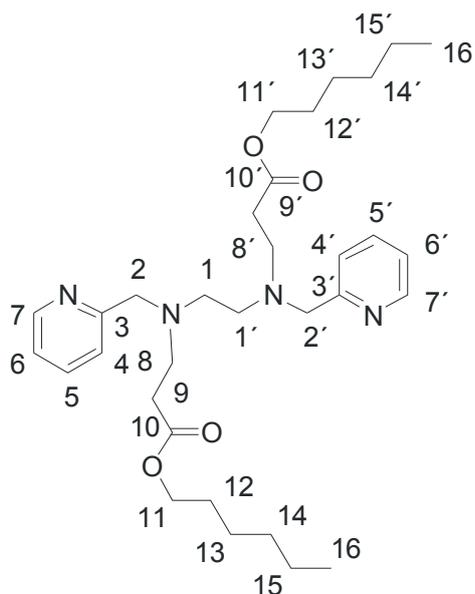
20 g Zinkpulver werden in einer Lösung aus 3,0 g (0,05 mol) Ethylendiamin in 100 ml Ethanol und 20 ml Eisessig bei 65°C suspendiert. Danach werden 10,7 g (0,1 mol) 2-Pyridincarboxaldehyd verdünnt in 50 ml Ethanol mithilfe eines Tropftrichters langsam innerhalb von 2 h zugetropft. Die Lösung verfärbt sich dabei leicht gelb. Anschließend gibt man nochmal je weitere 70 g Zinkpulver und Eisessig portionsweise zu und rührt 24 h bei 65°C.

Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt ist, wird das Zinkpulver abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vollständig vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird der sirupartige Rückstand in 2M Natronlauge 30 min emulgiert, in den Scheidetrichter überführt. Das so abgetrennte braune Öl wird mit Diethylether aufgenommen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die organische Phase wird danach erneut am Rotationsverdampfer eingeeengt und zuletzt noch fraktioniert destilliert (186-190°C bei 1 Torr). Man erhält ein gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 64 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 NH (bs, 2H), 2.73 H-1/1' (s, 4H), 3.83 H-2/2' (s, 4H), 7.04 – 7.06 H-5/5' (dt, ³J = 1.89 Hz, 2H),

7.22 – 7.23 H-4/4' (d, $^3J = 7.88$ Hz, 2H), 7.51 – 7.55 H-6/6' (dt, $^3J = 1.89$ Hz, 2H), 8.45 – 8.46 H-7/7' (d, $^3J = 5.67$ Hz, 2H)

5.2.4.2 N,N'-Di(3-Hexoxo-3-oxopropyl)-N,N'-bis(2-pyridylmethyl)ethan-1,2-diamin (BPED 2.Stufe)



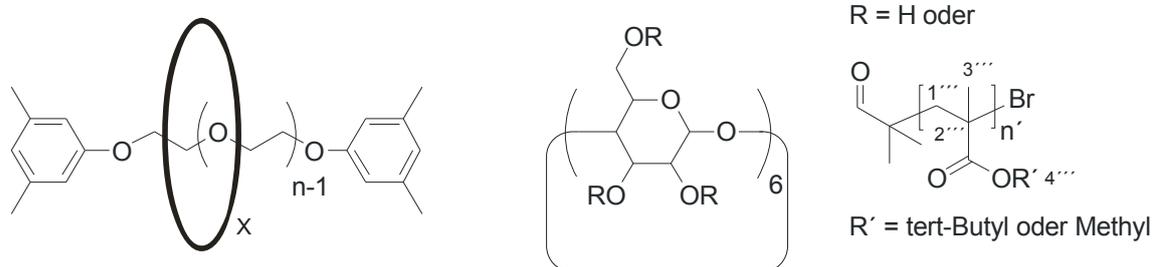
2,62 g (0,011 mol) N,N'-Bis(2-pyridylmethyl)ethan-1,2-diamin werden in 5 ml Methanol gelöst und anschließend 3,72 g (0,024 mol) Hexylacrylat zugegeben. Nach ca. 15 min verfärbt sich die Lösung von gelb nach violett. Man rührt das Reaktionsgemisch 48 h bei Raumtemperatur, wobei sich die Lösung innerhalb der angegebenen Zeit braun verfärbt.

Zur Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan, Ethanol und Ethylacetat im Verhältnis 75:15:10 gereinigt ($R_f = 0,6$). Man erhält anschließend ein leicht gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 74 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0.87- 0.90 H-16/16' (t, $^3J = 6.94$ Hz, 6H), 1.26 – 1.35 H-12/12'/13/13'/14/14' (m, 12H), 1.54 – 1.60 H-15/15' (q, $^3J = 6.62$ Hz, 4H), 2.44 – 2.47 H-11/11' (t, $^3J = 6.62$ Hz, 4H), 2.61 H-1/1' (s, 4H),

2.79 – 2.82 H-8/8' (t, $^3J = 6.93$ Hz, 4H), 3.70 H-2/2' (s, 4H), 4.00 – 4.03 H-9/9' (t, $^3J = 6.62$ Hz, 4H), 7.24 – 7.27 H-5/5' (dt, $^3J = 5.04$ Hz, 2H), 7.46 – 7.47 H-4/4' (d, $^3J = 7.89$ Hz, 2H), 7.72 – 7.75 H-6/6' (dt, $^3J = 1.90$ Hz, 2H), 8.40 – 8.41 H-7/7' (d, $^3J = 5.68$ Hz, 2H)

5.2.5 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Polyrotaxan brushes über ATRP



In einem zuvor silanisierten Zweihalskolben mit Septum wird unter N_2 -Atmosphäre CuBr und der Polyrotaxanmakroinitiator vorgelegt. Anschließend wird die entsprechende Menge Lösungsmittel zugegeben und solange bei Raumtemperatur gerührt bis zumindest der Makroinitiator vollständig gelöst ist. Spätestens durch Zugabe des entsprechenden mehrzähligen N-Chelatliganden geht auch CuBr in Lösung, diese verfärbt sich dabei je nach Ligand und Solvent grün bis türkis. Im Falle der NMR-Kinetikmessungen muss nun noch 1,2-Dichlorbenzol als interner Standard zugegeben werden, die Konzentration sollte dabei der Monomerkonzentration entsprechen. Vor der Zugabe des Monomers muss die Lösung entgast werden, man kann entweder ca. 30 min N_2 durch die Lösung leiten oder den Kolben mithilfe einer Hochvakuumpumpe evakuieren während man die Lösung mit flüssigem N_2 einfriert und unter N_2 -Atmosphäre wieder auftauchen lässt. Diese Prozedur sollte dreimal wiederholt werden. Anschließend wird das bereits vorher entgaste

Monomer zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur unter N_2 gerührt, wobei die Viskosität des Gemischs nach und nach zunimmt. Alle Flüssigkeiten sollten mithilfe einer Spritze durch das Septum zugegeben werden. Die quantitativen Zusammensetzungen können Tabelle 3.17 entnommen werden.

Nach beendeter Polymerisation wird das nun hoch viskose Reaktionsgemisch mit Aceton stark verdünnt und am Rotationsverdampfer vollständig, bis zur Trockne, von allen flüssigen Komponenten befreit. Zur Entfernung von DMSO und 1,2-Dichlorbenzol muss im Hochvakuum bei ca. $80^\circ C$ Wasserbadtemperatur abdestilliert werden. Anschließend wird der Rückstand in Aceton gelöst und in Wasser ausgefällt, dabei bleibt der Cu-Katalysatorkomplex in Lösung, erkennbar an der Blaufärbung. Zuletzt wird das Produkt abfiltriert und mehrfach mit viel Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man einen weißen Feststoff (Ausbeuten siehe Tabelle 3.17)

PMMA-Seitenketten:

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.72 – 0.91 H-1''' (bs), 1.73 H-3''' (bs), 3.50 PEG (s), 3.54 H-4''' (bs), 4.42 schwaches Signal CD, 5.07 schwaches Signal H-1'' von CD

Anmerkung: nach der ATRP sind nur noch die Signal der PMMA-Seitenketten erkennbar.

PtBA-Seitenketten:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 H-4''' (tert-Butylgruppe) (s), 1.81 H-2''' (bs), 2,21 H-1''' (bs)

PtBMA-Seitenketten:

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.81 H-1''' (bs), 1.40 H-4''' (tert-Butylgruppe) (bs), 1.80 H-3''' (bs), 2.07 – 2.13 H-1''' (bs)

6 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
2 - Bib	2 - Bromisobutyrylbromid, 2 - Bromisobutyryl
2 - Cp	2 - Chlorpropionylchlorid, 2 - Chlorpropionyl
2-Hp	2-Hydroxypropyl
2-HP- α -CD	2-Hydroxypropyl- α -Cyclodextrin
Å	Angström (10^{-10} m)
abs.	absolut; Ausdruck für „wasserfrei“ in Verbindung mit Lösungsmittel
A _{CD}	Querschnittsfläche des Cyclodextrins
AFM	Atomic Force Microscopy
A _{poly}	Querschnittsfläche des Polymers
ATRP	Atom Transfer Radikal Polymerisation
bipy	Bipyridyl
Boc	tert-Butyloxycarbonyl (Schutzgruppe)
BPED	N, N'- Bis(pyridin-2-ylmethyl-3-hexoxo-3-oxopropyl)ethan-1,2-diamin
bs	breites Signal (NMR)
CDI	N, N'- Carbonyldiimidazol
C _n	n-zählige Rotationsachse
CRP	kontrollierte radikalische Polymerisation
Cu	Kupfer
CuBr	Kupfer(I)bromide

CV	Cyclovoltammetrie
D	Diffusionskoeffizient
d	Duplett (NMR)
d. h.	das heißt
Da	Dalton
DEMA	N, N-Diethylmethylamin
DMAc	N, N – Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMEA	N, N-Dimethylethylamin
DMF	N, N –Dimethylformamid
DMP	3, 5 – Dimethylphenol
DMSO	Dimethylsulfoxid
dNbpy	4,4'-Di(5-nonyl)-2,2'-bipyridin
DNFB	2,4-Dinitrofluorbenzol
DOSY	Diffusion ordered Spectroscopy (NMR)
DS	Substitutionsgrad, Degree of substitution
dt	Duplett von Triplet (NMR)
eq.	Äquivalent(e)
et. al.	Und andere (lat. : et alii, et aliae)
g	Gradientenstärke (DOSY), Gramm
GPC	Gelpermeationschromatographie
h	Planck'sches Wirkungsquantum, Hours, Stunden
HEA	2 – Hydroxyethylacrylate
HMTETA	N, N, N', N'', N''', N'''' - Hexamethyltriethylentetraamin
HPLC	High performance liquid chromatography

I	Intensität des NMR – Signals (DOSY)
IR	Infrarot (Spektroskopie)
k	Geschwindigkeitskonstante (kinetische Gesetze)
k. U.	kein Umsatz
k_{act}	Geschwindigkeitskonstante des Aktivierungsschritts (ATRP)
K_{ATRP}	Gleichgewichtskonstante des ATRP – Redoxgleichgewichts
k_{B}	Boltzmann – Konstante
kDa	Kilodalton
k_{deact}	Geschwindigkeitskonstante des Deaktivierungsschritts (ATRP)
k_{i}	Geschwindigkeitskonstante der Startreaktion
k_{p}	Geschwindigkeitskonstante der Polymerisation
K_{S}	Bindungskonstante
k_{t}	Geschwindigkeitskonstante der Abbruchsreaktion
k_{tr}	Geschwindigkeitskonstante der Übertragungsreaktion
l	Liter
L_{CD}	Länge des Cyclodextrintorus
LED	Longitudinal Eddy Current Delay (DOSY)
L_{Poly}	Länge der Wiederholeinheit des Polymers
M	Molar, Molmasse (g/mol), Präfix “Mega”
m	Multiplett (NMR), Präfix “milli”, Meter
Me	Methyl
Me_6TREN	Tris[2-(dimethylamino)ethyl]amin
MHz	Megahertz

min	Minuten
Mio.	Million
ml	Milliliter
MMA	Methylmethacrylat
mmol	Millimol
M_n	Zahlenmittel der Molmasse
mol	Mol
M_{PEG}	Molmasse des PEG
M_{PR}	Molmasse des Polyrotaxans
M_{PR-MI}	Molmasse des Polyrotaxan – Makroinitiators
Ms	Mesityl, Mesitylat
MsCl	Mesitylchlorid
M_w	Gewichtsmittel der Molmasse
n	Platzhalter für bestimmte Anzahl an Wiederholeinheiten
N_2	Stickstoff
Naph	1-Naphthol, 1-Naphthyl
NMP	N-Methylpyrrolidin
NMR	Nuclear Mass Resonance, Kernmagnetische Resonanz
PDI	Polydispersitätsindex
PEG	Polyethylenglykol
PEG _{10k}	Polyethylenglykol der Molmasse 10 kDa
PEG _{3,4k}	Polyethylenglykol der Molmasse 3,4 kDa
PEG _{35k}	Polyethylenglykol der Molmasse 35 kDa
PEG-BA	Bisammonium-Polyethylenglykol
PEG-Ci ₂	Biscarbonylimidazolyl-Polyethylenglykol

PEG-Cl ₂	Polyethylenglykolbischlorid
PEG-COOH	Polyethylenglykolbiscarbonsäure
PEG-DEMA ₂	Bis(N, N-Diethylmethylamino)-Polyethylenglykol
PEG-DMEA ₂	Bis(N, N-Dimethylethylamino)-Polyethylenglykol
PEG-MS ₂	Polyethylenglykolbismesitylat, Bismesityl-PEG
PEG-NMP ₂	Bis(N-Methylpyrrolidyl)-Polyethylenglykol
PEG-TMA ₂	Bis(trimethylamino)-Polyethylenglykol
PEG-TS ₂	Polyethylenglykolbistosylat, Bistosyl-Polyethylenglykol
PEI	Polyethylenimin
PEO	Polyethylenoxid
PFG – STE	Pulsed Field Gradient – Stimulated Echo – Experiment
PFG	Pulsed Field Gradient
PGSE	Pulsed Gradient Spin – Echo – NMR – Experiment
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
phen	1, 10 – Phenanthrolin
pK _s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PMDETA	N, N, N', N'', N''' - Pentamethyldiethylentriamin
PMMA	Poly(methylmethacrylat)
PPG	Polypropylenglykol
ppm	parts per million (NMR)
PR – MI	Polyrotaxan – Makroinitiator
q	Quintett (NMR)
q _{exp}	experimentell ermitteltes stöchiometrisches Verhältnis
q _{theor}	theoretisch ermitteltes stöchiometrisches Verhältnis

R	allgemeine Gaskonstante ($8.314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)
RAFT	Radikalische Addition Fragment Transfer
RI	Brechungsindex
ROP	Ring öffnende Polymerisation
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SEC	Size exclusion chromatography
SFRP	stabile freie radikalische Polymerisation
S _n	nukleophile Substitution
S _{nt}	nukleophile Substitution mit tetrahedralem Übergangszustand
STM	Scanning Tunnel Microscopy
T	Temperatur in Kelvin
t	Triplett (NMR), Zeit
t _{1/2}	Halbwertszeit
tBA	tert – Butylacrylat
tBMA	tert – Butylmethacrylat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-Radikal
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMA	Trimethylamin
TMBA	3, 4, 5 – Trimethoxybenzylamin
TMS	Tetramethylsilan
Ts	Tosyl, Tosylat, p-Toluolsulfonyl
TsCl	Tosylchlorid

u. a.	unter anderem
V	Volumen
vgl.	vergleiche
v_i	Geschwindigkeit der Startreaktion
v_T	Geschwindigkeit der Abbruchsreaktion
Y_{\max}	maximale Belegung
Z	Benzoyloxycarbonyl (Schutzgruppe)
z. B.	zum Beispiel
Δ	Diffusionszeit (DOSY)
ΔG	freie Bindungsenthalpie
ΔH	Bindungsenthalpie
ΔS	Entropie
Φ	Space – Filling – Quotient
α - CD	α - Cyclodextrin
β^I	Komplexstabilitätskonstante für Cu^I – Komplex
β^{II}	Komplexstabilitätskonstante für Cu^{II} – Komplex
δ	chemische Verschiebung (NMR)
δ	Gradientenlänge (DOSY)
γ	gyromagnetisches Verhältnis (DOSY)
η	Viskositätskoeffizient

7 Literaturverzeichnis

- (1) Araki, J.; Ito, K. *Soft Matter* **2007**, *3*, 1456-1473.
- (2) Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89.
- (3) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.
- (4) Cram, D. J. *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041.
- (5) Pedersen, C. J. *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053.
- (6) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- (7) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry* **1995**, VCH, ISBN 3-527-29311-6.
- (8) Schneider, H. J. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419.
- (9) Gibson, H. W.; Bheda, M. C.; Engen, P. T. *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19*, 843.
- (10) Miljanic, O. S.; Dichtel, W. R.; Aprahamian, I.; Rohde, R. D.; Agnew, H. D.; Heath, J. R.; Stoddart, J. F. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1165-1174.
- (11) Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959-1976.
- (12) Harada, A. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 115.
- (13) Ceccato, M.; LoNostro, P.; Baglioni, P. *Langmuir* **1997**, *13*, 2436-2439.
- (14) Wasserman, E.; Frisch, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3789.
- (15) Harrison, S.; Harrison, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723.
- (16) Schill, G.; Zollenkopf, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *53*, 721.
- (17) Müller, A. *Dickenerkennung von Cyclodextrinen und Synthese von Cyclodextrin-Rotaxanen aus Seitenkettenpolyrotaxanen* **2006**, Dissertation.
- (18) Wenz, G.; Han, B.-H.; Müller, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 782-817.
- (19) Wenz, G.; Keller, B.; 94, W. *Macromol. Symp.* **1994**, *87*, 11-16.
- (20) Wenz, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803.
- (21) Ley, S. V.; Priepke, H. W. M.; Warriner, L. S. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 851.
- (22) Wenz, G. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 851-870.
- (23) Szejtli, J.; Osa, T. *Comprehensive Supramolecular Chemistry* **1996**, Volume 3 *Cyclodextrins*, Pergamon, Elsevier: Oxford.
- (24) Szejtli, J. *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes* **1982**, Akademiai Kiado: Budapest.
- (25) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1754.

-
- (26) Sakurai, M.; Katagawa, M.; Inoue, Y.; Chujo, R. *Carbohydr. Res.* **1990**, *198*, 181.
- (27) Müller, A.; Wenz, G. *Chemistry--A European Journal* **2007**, *13*, 2218-2223.
- (28) Saenger, W.; Lindner, K. *Carbohydr. Res.* **1982**, *99*, 103.
- (29) Saenger, W.; Lindner, K. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 738.
- (30) Saenger, W. *Structural Aspects of Cyclodextrins and their Inclusion Complexes* **1984**, Acad. Press ISB 0-12-067101-8.
- (31) Connors, K. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1325.
- (32) Saenger, W.; Steiner, T. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 1.
- (33) Connors, K. A.; Mulski, M. J.; Paulson, A. *J. Org. Chem* **1992**, *57*, 1794.
- (34) Harada, A.; Okada, M.; Kawaguchi, Y.; Kamachi, M. *Polym. Adv. Technol.* **1999**, *10*, 3.
- (35) Ogino, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1303-1304.
- (36) Ogata, N.; Sanui, K.; Wada, J. *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.* **1976**, *14*, 459.
- (37) Uyar, T.; Rusa, M.; Tonelli, A. E. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1382.
- (38) Min Wei, T. A. B., Cristian C. Rusa, Xingwu Wang, Alan E. Tonelli, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* **2004**, *42*, 386-394.
- (39) Rusa, C. C.; Tonelli, A. E. *Macromolecules* **2000**, *33*, 5321-5324.
- (40) T. A. Bullions, M. W., F. E. Porbeni, M. J. Gerber, J. Peet, M. Balik, J. L. White, A. E. Tonelli, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* **2002**, *40*, 992-1012.
- (41) Harada, A.; Kamachi, M. *Macromolecules* **1990**, *23*, 2821-2823.
- (42) Harada, A.; Kamachi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1322.
- (43) Fleury, G.; Schlatter, G.; Brochon, C.; Hadziioannou, G. *Polymer* **2005**, *46*, 8494-8501.
- (44) Baglioni, P.; Ninham, B. W.; Becheri, A. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 3979-3987.
- (45) LoNostro, P.; Giustini, L.; Fratini, E.; Ninham, B. W.; Ridi, F.; Baglioni, P. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 1071.
- (46) Harada, A.; Li, J.; Suzuki, S.; Kamachi, M. *Macromolecules* **1993**, *26*, 5267-5268.
- (47) Udachin, K. A.; Wilson, L. D.; Ripmeester, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12375-12376.
- (48) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. *Macromolecules* **1993**, *26*, 5698.
- (49) Wenz, G.; Keller, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 197-199.

-
- (50) Kräuter, I.; Herrmann, W.; Wenz, G. *J. Incl. Phenom.* **1996**, *25*, 93-96.
- (51) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3192.
- (52) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7524.
- (53) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. *Nature* **1992**, *356*, 325.
- (54) Araki, J.; Zhao, C.; Ito, K. *Macromolecules* **2005**, *38*, 7524-7527.
- (55) Li, J.; Li, X.; Toh, C.; Ni, X.; Zhou, Z.; Leong, K. W. *Macromolecules* **2001**, *34*, 8829.
- (56) Okada, M.; Kamachi, M.; Harada, A. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 2607-2613.
- (57) Miyuko Okada, Y. K., Hiromichi Okumura, Mikiharu Kamachi, Akira Harada,. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2000**, *38*, 4839-4849.
- (58) Harada, A.; Okada, M.; Li, J.; Kamachi, M. *Macromolecules* **1995**, *28*, 8406-8411.
- (59) Li, J.; Li, X.; Zhou, Z.; Ni, X.; Leong, K. W. *Macromolecules* **2001**, *34*, 7236.
- (60) Ooya, T.; Ito, A.; Yui, N. *Macromol. Biosci.* **2005**, *5*, 379.
- (61) Fujita, H.; Ooya, T.; Yui, N. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1999**, *200*, 706-713.
- (62) Fujita, H.; Ooya, T.; Yui, N. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2534-2541.
- (63) Choi, H. S.; Lee, S. C.; Yamamoto, K.; Yui, N. *Macromolecules* **2005**, *38*, 9878.
- (64) Choi, H. S.; Ooya, T.; Yui, N. *Macromol. Biosci.* **2006**, *6*, 420.
- (65) Okada, M.; Kamachi, M.; Harada, A. *Macromolecules* **1999**, *32*, 7202-7207.
- (66) Kihara, N.; Hinoue, K.; Takata, T. *Macromolecules* **2005**, *38*, 223-226.
- (67) Tamer Uyar, C. C. R., Xingwu Wang, Mariana Rusa, Jale Hacaloglu, Alan E. Tonelli,. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2005**, *43*, 2578-2593.
- (68) Cristian C. Rusa, T. U., Mariana Rusa, Marcus A. Hunt, Xingwu Wang, Alan E. Tonelli,. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2004**, *42*, 4182.
- (69) Harada, A.; Suzuki, S.; Okada, M.; Kamachi, M. *Macromolecules* **1996**, *29*, 5611.
- (70) Takeshi Michishita, M. O., Akira Harada,. *Macromolecular Rapid Communications* **2001**, *22*, 763-767.
- (71) Okumura, H.; Okada, M.; Kawaguchi, Y.; Harada, A. *Macromolecules* **2000**, *33*, 4297-4298.
- (72) Okumura, H.; Kawaguchi, Y.; Harada, A. *Macromolecules* **2001**, *34*, 6338-6343.

- (73) Huh, K. M.; Ooya, T.; Sasaki, S.; Yui, N. *Macromolecules* **2001**, *34*, 2402-2404.
- (74) Huang, L.; Allen, E.; Tonelli, A. E. *Polymer* **1999**, *40*, 3211.
- (75) Wenz, G.; Gruber, C.; Keller, B.; Schilli, C.; Albuzat, T.; Muller, A. *Macromolecules* **2006**, *39*, 8021-8026.
- (76) Yoshida, K.-i.; Shimomura, T.; Ito, K.; Hayakawa, R. *Langmuir* **1999**, *15*, 910-913.
- (77) Shimomura, T.; Yoshida, K.; Ito, K.; Hayakawa, R. *Polym. Adv. Technol.* **2000**, *11*, 837.
- (78) Kawabata, R.; Katoono, R.; Yamaguchi, M.; Yui, N. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1011.
- (79) Okumura, Y.; Ito, K.; Hayakawa, R. *Polym. Adv. Technol.* **2000**, *11*, 815-819.
- (80) Gerhard Wenz, B. K. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1992**, *31*, 197-199.
- (81) Herrmann, W.; Keller, B.; Wenz, G. *Macromolecules* **1997**, *30*, 4966.
- (82) Michels, J. J.; O'Connell, M. J.; Taylor, P. N.; Wilson, J. S.; Cacialli, F.; Anderson, H. L. *Chem. -Eur. J.* **2003**, *9*, 6167.
- (83) Huang, F.; Gibson, H. W. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 982-1018.
- (84) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chemical Review* **2001**, *101*, 2921-2990.
- (85) Matyjaszewski, K. *Controlled/Living Radical Polymerization - From Synthesis to Materials* **2006**, ACS Symposium Series 944; ISBN 0-8412-3991-6.
- (86) Benoit. *Macromolecules* **2000**, *33*, 363-370.
- (87) Kazmaier, P. M.; Daimon, K.; Georges, M. K.; Hamer, G. K.; Veregin, R. P. N. *Macromolecules* **1997**, *30*, 2228-2231.
- (88) Schulte. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2004**, *42*, 3342-3351.
- (89) Tsoukatos, T.; Pispas, S.; Hadjichristidis, N. *Macromolecules* **2000**, *33*, 9504-9511.
- (90) Zhao. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8599-8602.
- (91) Müller, A. H. E.; Mori, H. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1403-1439.
- (92) Miller, P. J.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1999**, *32*, 8760-8767.
- (93) Ying, S.-K.; Wang, X.-S.; Luo, N. *Polymer* **1999**, *40*, 4515-4520.
- (94) Abraham, S.; Ha, C.-S.; Kim, I. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2005**, *43*, 6367-6378.
- (95) Cheng; Zhang; Müller. *Macromolecules* **2001**, *34*, 6883-6888.
- (96) He, L.; Huang, J.; Chen, Y.; Xu, X.; Liu, L. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3845-3851.
- (97) Lee, H.-I.; Matyjaszewski, K.; Yu, S.; Sheiko, S. S. *Macromolecules* **2005**, *38*, 8264-8271.

-
- (98) Schappacher. *Macromolecules* **2000**, *33*, 7371-7377.
- (99) Yamamoto, S.-i.; Pietrasik, J.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2007**, *40*, 9348-9353.
- (100) Jankova, K.; Bednarek, M.; Hvilsted, S. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2005**, *43*, 3748-3759.
- (101) Jianshu Li, H. X., Young Shin Kim, Tao Lu Lowe,. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2005**, *43*, 6345-6354.
- (102) Matyjaszewski, K.; Li, M.; Nazeem, M. J.; Min, K. *Macromolecules* **2004**, *37*, 2434-2441.
- (103) Miura, Y.; Narumi, A.; Matsuya, S.; Satoh, T.; Duan, Q.; Kaga, H.; Kakuchi, T. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2005**, *43*, 4271-4279.
- (104) Matyjaszewski, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3095.
- (105) Patten, T. E.; Matyjaszewski, K. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 895.
- (106) Patten, T. E.; Matyjaszewski, K. *Adv. Mater* **1998**, *10*, 901.
- (107) Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 858.
- (108) Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657.
- (109) Szwarc, M. *Nature* **1956**, *178*, 1168.
- (110) Fischer, H. J. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37*, 1885.
- (111) Matyjaszewski, K.; Gaynor, S.; Greszta, D.; Mardare, D.; Shigemoto, T. *J. Phys. Org. Chem* **1995**, *8*, 306.
- (112) Matyjaszewski, K. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **1997**, *A34*, 1785.
- (113) Matyjaszewski, K. *Macromol. Symp.* **1996**, *111*, 47.
- (114) Litvinenko, G.; Müller, A. H. E. *Macromolecules* **1997**, *30*, 1253.
- (115) Wei, T.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4953.
- (116) Kajiwara, A.; Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 319.
- (117) Yamamoto, S.-I.; Pietrasik, J.; Matyjaszewski, K. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *46*, 194-202.
- (118) Haddleton, D.; Monge, S.; Darcos, V. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2004**, *42*, 6299-6308.
- (119) Matyjaszewski, K.; Patten, T. E.; Xia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 674.
- (120) Perrier, S.; Armes, S. P.; Wang, X.-S.; Malet, F.; Haddleton, D. M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 1696.
- (121) Wang, X.-S.; Armes, S. P. *Macromolecules* **2000**, *33*, 6640.
- (122) Tsarevsky, N. V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2004**, *37*, 9768.
- (123) Matyjaszewski, K.; Wang, J. S. *Macromolecules* **1995**, *28*, 7901-7910.

- (124) Matyjaszewski, K.; Wang, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614-5615.
- (125) Granel, C.; Dubois, P.; Jérôme, R.; Teyssié, P. *Macromolecules* **1996**, *29*, 8576.
- (126) Uegaki, H.; Kotani, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1998**, *31*, 6756.
- (127) Moineau, G.; Minet, M.; Dubois, P.; Teyssié, P.; Senniger, T.; Jérôme, R. *Macromolecules* **1999**, *32*, 27.
- (128) Sawamoto, M.; Kato, M.; Kamigaito, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 1721-1723.
- (129) Kotani, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **2000**, *33*, 6746.
- (130) Percec, V.; Barboiu, B.; Neumann, A.; Ronda. *Macromolecules* **1996**, *29*, 3665.
- (131) Moineau, G.; Granel, C.; Dubois, P.; Jérôme, R.; Teyssié, P. *Macromolecules* **1998**, *30*, 7631.
- (132) Kotani, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2420.
- (133) Stump, M. A.; Haddleton, D. M.; McCamley, A.; Duncalf, D.; Segal, J. A.; Irvine, D. J. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **1997**, *38(1)*, 508.
- (134) Brandts, J. A. M.; van de Gejin, P.; van Faassen, E. E.; Boersma, J.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 246.
- (135) Ando, T.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1997**, *30*, 4507.
- (136) Matyjaszewski, K.; Wei, M.; Xia, J.; E., M. N. *Macromolecules* **1997**, *30*, 8161.
- (137) Lecomte, P.; Drapier, I.; Dubois, P.; Teyssié, P.; Jérôme, R. *Macromolecules* **1997**, *30*, 7631.
- (138) Ambundo, E. A.; Deydier, M.-V.; Grall, A. J.; Aguera-Vega, N.; Dressel, L. T.; Cooper, T. H.; Heeg, M. J.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4233.
- (139) Rorabacher, D. B.; Bernardo, M. M.; Vande Linde, A. M. Q.; Leggett, G. H.; Westerby, B. C.; Martin, M. J.; Ochrymowycz, L. A. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 501.
- (140) Matyjaszewski, K.; Goebelt, B.; Paik, H.-J.; Horwitz, C. P. *Macromolecules* **2001**, *34*, 430.
- (141) Qiu, J.; Matyjaszewski, K.; Thouin, L.; Amatore, C. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 1625.
- (142) Singha, N. K.; Klumperman, B. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 1116.

-
- (143) Matyjaszewski, K.; Gaynor, S.; Wang, J. S. *Macromolecules* **1995**, *28*, 2093-2095.
- (144) Xu, Y.; Becker, H.; Yuan, J.; Burkhardt, M.; Zhang, Y.; Walther, A.; Bolisetty, S.; Ballauff, M.; Mueller, A. H. E. *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 1666-1675.
- (145) Fu, Z.; Tao, W.; Shi, Y. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *46*, 362-372.
- (146) Matyjaszewski, K.; Pietrasik, J.; Yamamoto, S.-I. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *46*, 164.
- (147) Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1413-1414.
- (148) Mutter, M.; Pillai, V. N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5364-5370.
- (149) Ooya, T.; Eguchi, M.; Yui, N. *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 200-203.
- (150) Tamura, M.; Ueno, A. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2000**, *73*, 147-154.
- (151) Ooya, T.; Yui, N. *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, 2311-2320.
- (152) Fujita, H.; Ooya, T.; Yui, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 480-481.
- (153) Zhao, T. J.; Beckham, H. W. *Macromolecules* **2003**, *36*, 9859-9865.
- (154) Harris, J. M.; Dust, J. M.; Fang, Z.-h. *Macromolecules* **1990**, *23*, 3742-3746.
- (155) Baer, A. J.; Macartney, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1448-1453.
- (156) Treffry, T. E.; Guan, Y.; Wu, X.-Y.; Lilley, T. H. *Biotechnology and Bioengineering* **1992**, *40*, 517-524.
- (157) Wu, C.; Bheda, M. C.; Lim, C.; Shen, Y. X.; Sze, J. Y.; Gibson, H. W. *Polym. Commun* **1991**, *32*, 204-207.
- (158) Gibson, H. W.; Lui, S.; Lecavalier, P.; Wu, C.; Shen, Y. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 852-874.
- (159) Gibson, H. W.; Lui, S.; Gong, C.; Ji, Q.; Joseph, E. *Macromolecules* **1997**, *30*, 11-27.
- (160) Shen, Y. X.; Gibson, H. W. *Macromolecules* **1992**, *25*, 2058-2059.
- (161) Shen, Y. X.; Xie, D.; Gibson, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 537-548.
- (162) Gong, C.; Gibson, H. W. *Macromolecules* **1996**, *29*, 7029-7033.
- (163) Badjic, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *303*, 1845-1848.
- (164) Araki, J.; Ito, K. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2005**, *44*, 532-538.
- (165) Araki, J.; Ito, K. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2006**, *44*, 6312-6323.
- (166) Horsky, J. *Macromolecular Theory and Simulations* **2000**, *9*, 759-771.
- (167) Karino, T.; Okumura, Y.; Ito, K.; Shibayama, M. *Macromolecules* **2004**, *37*, 6177-6182.

- (168) Fleury, G.; Schlatter, G.; Brochon, C.; Travelet, C.; Lapp, A.; Lindner, P.; Hadziioannou, G.; 8. *Macromolecules* **2007**, *40*, 535-543.
- (169) Shinohara, Y.; Kayashima, K.; Okumura, Y.; Zhao, C.; Ito, K.; Amemiya, Y.; 2.7. *Macromolecules* **2006**, *39*, 7386-7391.
- (170) Xue, J.; Chen, L.; Zhou, L.; Jia, Z.; Wang, Y.; Zhu, X.; Yan, D.; 5.6. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2006**, *44*, 2050-2057.
- (171) Liu, Y.; Yang, Y.-W.; Chen, Y.; Zou, H.-X. *Macromolecules* **2005**, *38*, 5838.
- (172) Tokuhisa, K.; Hamada, E.; Karinaga, R.; Shimada, N.; Takeda, Y.; Kawasaki, S.; Sakurai, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 9480.
- (173) Hellriegel, C. *Dissertation* **2001**, *Eberhard Karls Universität Tübingen*, 23 - 28.
- (174) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288.
- (175) Bruker. *Manualguide NMR*.
- (176) Gibbs, S. J.; Johnson, C. S. *J. Magn. Reson.* **1991**, *93*, 395.
- (177) Samitsu, S.; Araki, J.; Kataoka, T.; Ito, K. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics* **2006**, *44*, 1985-1994.
- (178) Araki, J.; Kataoka, T.; Ito, K. *Soft Matter* **2008**, *4*, 245-249.
- (179) Xia, J.; Gaynor, S. G.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5958.
- (180) Haddleton, D. M.; Jasieczek, C. B.; Hannon, M. J.; Shooter, A. J. *Macromolecules* **1997**, *30*, 2190.
- (181) Matyjaszewski, K.; Wang, J.; Grimaud, T. *Macromolecules* **1997**, *30*, 6507-6512.
- (182) Matyjaszewski, K.; Qiu, J. *Macromolecules* **1997**, *30*, 5643-5648.
- (183) Percec, V.; Barboiu, B. *Macromolecules* **1995**, *28*, 7970.
- (184) Teodorescu, M.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1999**, *32*, 4826.
- (185) Golub, G.; Cohen, H.; Paoletti, P.; Bencini, A.; Messori, L.; Bertini, I.; Meyerstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8353.
- (186) Navon, N.; Golub, G.; Cohen, H.; Paoletti, P.; Valtancoli, B.; Bencini, A.; Meyerstein, D. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3484.
- (187) Haddleton, D. M.; Crossman, M. C.; Dana, B. H.; Duncalf, D. J.; Heming, A. M.; Kukulj, D.; Shooter, A. J. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2110.
- (188) Xia, J.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1997**, *30*, 7697.
- (189) Plamper, F. A.; Schmalz, A.; Penott-Chang, E.; Drechsler, M.; Jusufi, A.; Ballauff, M.; Mueller, A. H. E. *Macromolecules* **2007**, *40*, 5689-5697.
- (190) He, L.; Huang, J.; Chen, Y.; Xu, X.; Liu, L. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3845-3851.
- (191) He, L.; Huang, J.; Chen, Y.; Liu, L. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3351.

-
- (192) Stenzel-Rosenbaum, M. H.; Davis, T. P.; Fane, A. G.; Chen, V. *Angewandte Chemie, International Edition* **2001**, *40*, 3428-3432.
- (193) Li, J.; Xiao, H.; Kim, Y. S.; Lowe, T. L. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2005**, *43*, 6345-6354.
- (194) Li, J.; Xiao, H. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2227.
- (195) Karaky, K.; Reynaud, S.; Billon, L.; Francois, J.; Chreim, Y. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2005**, *43*, 5186-5194.
- (196) Ohno, K.; Wong, B.; Haddleton, D. M. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2001**, *39*, 2206-2214.
- (197) Plamper, F. A.; Becker, H.; Lanzendörfer, M.; Patel, M.; Wittemann, A.; Ballauff, M.; Müller, A. H. E. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 1813.
- (198) Deng, Y.; Liu, C.; Gu, D.; Yu, T.; Tu, B.; Zhao, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, *18*, 91-97.
- (199) Hansen, N. M. L.; Haddleton, D. M.; Hvilsted, S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 5770-5780.
- (200) Kavitha, A. A.; Singha, N. K. *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 2569-2577.
- (201) Ding, S.; Shen, Y.; Radosz, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 3553-3562.
- (202) Donabedian, D. H.; McCarthy, S. P. *Macromolecules* **1998**, *31*, 1032.
- (203) Matyjaszewski, K.; Greszta, D.; Mardare, D. *Macromolecules* **1994**, *27*, 638-644.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Gerhard Wenz für sein stetiges Interesse, seine Ideen und Motivationsbereitschaft. Durch eine enge Zusammenarbeit konnten so sehr schnell Problemlösungen und neue Verfahren etabliert werden. Weiterhin gab er mir die Möglichkeit internationale Kontakte und Freundschaften zu schließen.

Dank gebührt auch Jutta Ganz, die mich in die analytische GPC eingeführt hat und mir oft Arbeit auf diesem Sektor abnahm, damit ich mich verstärkt den synthetischen Problemen widmen konnte. Ebenfalls möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Joseph Zapp bedanken, der letztlich durch seine unermüdliche Arbeit im für uns neuen Bereich der DOSY – NMR Spektroskopie den Beweis für die Stabilität der Polyrotaxane erbracht hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Hans – Werner Adolph, der seine Aufgabe als wissenschaftlicher Begleiter überdurchschnittlich ernst nahm; die täglichen Besprechungen waren inspirierend und äußerst aufbauend. Er zeigte mir, dass auf dem Weg zum Erfolg mit Rückschlägen zu rechnen ist und dass Probleme keine unüberwindbaren Hindernisse, sondern lediglich eine neue Möglichkeit darstellen, sein Können erneut unter Beweis zustellen.

Für das hervorragende Arbeitsklima und die anregenden wissenschaftlichen und auch privaten Diskussionen danke ich allen Mitgliedern und Ehemaligen des Arbeitskreises: Axel Müller, Manuel Keil, Thomas Stöhr, Thomas Albutzat, Thomas Stauner, Ronny Heisel, Kathrin Ohliger, Christian Strassnig, Irina Grasmück, Frau Dr. Melanie Schnabel,

Matthias Großer, Anne Engelke, Anja Kasten, Sebastian Wittl und Christian Teuchert.

Zu guter Letzt danke ich:

Meiner Laborpartnerin Carolin Thiele für ihre Hilfsbereitschaft und Toleranz. Besonders in der Endphase meiner Labortätigkeit unterstützte sie mich tatkräftig und ließ mir stets den Vortritt bei der Benutzung gemeinsamer Arbeitsgeräte.

Thomas Jung, der mir oft durch amüsante Gespräche eine gute Laune beschert hat.

Masayuki Hirose, für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der ATRP und die Möglichkeit internationale Erfahrungen zusammen.